

S.C. Oncologia Medica B

Profili di espressione proteica e cancerogenesi mammaria. Correlazione con il rischio di carcinoma mammario in donne affette da mastopatia fibrocistica a grosse cisti e con il rischio di ricaduta e di morte in donne operate per carcinoma mammario

Linea di ricerca: 1 - Prevenzione e Cancerogenesi

Programma: b - Biomarcatori biologici e molecolari di esposizione, di danno, di suscettibilità e di rischio di cancro

Responsabile scientifico: Francesco Boccardo

Altro personale della struttura partecipante al progetto: Alessandra Rubagotti, Paola Sanna

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave: carcinoma mammario; mastopatia fibrocistica; profilo proteico

Altre strutture IST partecipanti: S.S. Biopolimeri e Proteomica (M. Rocco); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (P. Romano)

Altri Enti coinvolti: Università di Genova: Dipartimento di Medicina Sperimentale, DIMES (U. Benatti, G.L. Damonte) e Dipartimento di Oncologia, Biologia e Genetica, DOBIG (P. Guglielmini, R. Mangerini)

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica osservazionale

Area di interesse: prevenzione primaria/secondaria

Background

La mastopatia fibrocistica a grosse cisti (MFCGC) è una condizione clinico-patologica molto comune della mammella, che è riscontrabile in circa il 7% della popolazione femminile dei Paesi Occidentali e che è associata ad un incrementato rischio (da 2 a 4 volte) di sviluppare il carcinoma mammario. In realtà la più stretta associazione con il cancro mammario è stata osservata per le cisti di tipo I, che di solito sono rivestite da un epitelio stratificato di tipo apocrino e che contengono più elevate concentrazioni intracistiche di ormoni steroidei, in forma libera e coniugata, e di potassio. Abbiamo precedentemente identificato un training-set costituito dai sieri e dai liquidi cistici di 20 donne affette da MFCGC, di cui 10, avendo sviluppato successivamente al campionamento una neoplasia mammaria, sono stati utilizzati come casi e 10 come controlli. I soggetti sono stati scelti dopo appaiamento per età, stato menopausale e tempo di osservazione. Il materiale biologico è stato reperito tra i campioni conservati in una crioteca allestita tra il 1985 ed il 1990. Inizialmente sono stati valutati i sieri utilizzando la spettrometria di massa AP-MALDI/TOF dopo "stripping" con microsferi magnetiche funzionalizzate C18 (MWCO <5000) per l'estrazione di proteine a basso peso molecolare. Dopo l'acquisizione di un certo numero di profili proteici, sono stati evidenziati dei picchi che si ripetevano in ogni spettro. Molti di questi picchi, riportati in letteratura da gruppi di ricerca che hanno studiato il peptidoma del siero umano, appartengono a fibrinogeno, complemento, apolipoproteine e bradichinina.

I nostri esperimenti hanno confermato l'esistenza di una maggiore attività esopeptidasi nei campioni di siero provenienti da pazienti affette da MFCGC che abbiano in seguito sviluppato un cancro, rispetto al siero di donatrici sane. Tuttavia, in contrasto con quanto affermato da numerosi lavori pubblicati recentemente, la nostra ricerca ha messo in evidenza come tale attività non possa essere considerata caratterizzante del fenotipo tumorale in quanto presente, a livelli sovrapponibili, anche nel siero di pazienti affette da sola MFCGC. In un certo numero di sieri delle pazienti affette da MFCGC che nel corso del tempo hanno sviluppato un carcinoma mammario è stata osservata una maggiore presenza di alcuni picchi (1771, 2010, 2267), non parimenti riscontrabile nel siero delle altre pazienti affette da MFCGC. Tale dato appare molto promettente ma richiede di essere verificato su un numero significativo di campioni anche attraverso prove di clusterizzazione. Inoltre è necessario, mediante esperimenti MS/MS, identificare la natura di tali segnali

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Il progetto si prefigge due obiettivi principali.

1) Lo studio della possibile associazione tra profili di espressione proteica e cancerogenesi mammaria. A tale scopo verranno ampliate le osservazioni precedenti, selezionando ulteriori campioni biologici della bio-banca allestita tra il 1985 ed il 1993 con i liquidi cistici, prelevati al momento della prima aspirazione, ed i sieri prelevati nello stesso momento, di circa 600 donne con MFCGC. I liquidi cistici ed i sieri saranno forniti alle altre Unità di ricerca coinvolte nel progetto per la determinazione dei profili proteici mediante metodiche (spettrometria di massa/MALDI/TOF) in grado di identificare proteine a basso peso molecolare che possono essere riunite in classi, con l'ausilio di approcci di tipo bioinformatico.

E' prevista l'implementazione di studi retrospettivi di coorte per valutare il possibile significato predittivo di specifiche classi di escrezione proteica del liquido cistico e/o del siero nei confronti del rischio di sviluppare il cancro mammario, confrontando i tassi di incidenza in base alle classi di escrezione proteica con i tassi di incidenza aggiustati per età registrati nella popolazione generale residente nella provincia di Genova nel periodo 1988-1992.

2) Il secondo obiettivo del programma si prefigge di estendere la nostra esperienza allo studio del valore prognostico/predittivo del peptidoma di sieri di donne operate per tumore mammario. Anche per tale studio e' prevista l'utilizzazione di materiale biologico (siero) raccolto nello stesso periodo (1985-1993) da circa 300 donne operate per

Programmazione 2009-2011

ca. mammario e successivamente trattate e seguite secondo i protocolli allora in uso presso il nostro Istituto. Per meglio contribuire ad evidenziare classi di proteine associate al processo di cancerogenesi mammaria è prevista inoltre l'utilizzazione dei sieri pre-operatori di donne operate nello stesso periodo di tempo per lesioni benigne della mammella (mastopatia fibrocistica; fibroadenomi). Infine il progetto prevede l'utilizzo dei sieri di circa 70 pazienti prelevati a distanza di tempo dalla mastectomia. Lo studio di questo materiale consentirà di implementare studi caso-controllo per evidenziare l'effetto del trattamento chirurgico (ed in alcuni casi anche del trattamento medico post-operatorio adiuvante) sui profili proteici pre-operatori ed eventualmente di identificare classi di proteine correlate alla recidività precoce e/o alla resistenza ai trattamenti adiuvanti.

Impatto assistenziale certo o potenziale

La disponibilità di un ulteriore criterio (alterazioni "sentinella" del microproteasoma) per definire il rischio di sviluppare il carcinoma mammario potrebbe contribuire a modificare le attuali strategie di sorveglianza delle donne a rischio (ottimizzazione delle indagini diagnostiche, riduzione dei costi, personalizzazione dei programmi di screening) e fornire ulteriori presupposti e criteri di selezione per implementare studi di prevenzione farmacologia del carcinoma mammario.

Lo studio del microproteasoma potrebbe inoltre fornire nuovi indicatori di prognosi per le pazienti già operate, rispetto ai parametri clinico-morfo biologici già utilizzati e alle firme geniche, per identificare il rischio di ricaduta dopo la mastectomia e personalizzare sempre più il trattamento adiuvante, nonché di nuovi "marker" per potere monitorare la efficacia (risposta) alle terapie, allo scopo di individuare precocemente i non responders.

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

Durante il primo anno:

- 1) verrà ampliato il training set per confermare quanto evidenziato nei precedenti esperimenti, consentire le prove di clusterizzazione e identificare la natura dei picchi mediante esperimenti MS/MS
- 2) verrà esteso lo studio anche ai liquidi cistici ,utilizzando i campioni già a suo tempo tipizzati in base all'assetto cationico e al contenuto intracistico di fattori di crescita
- 3) verrà aggiornato il follow-up della corte in studio attraverso la consultazione del registro tumori.

Nel secondo anno si procederà a testare i sieri preoperatori delle pazienti operate per cancro, inizialmente identificando un altro training set rappresentato da sieri di pazienti operate e non recidivate (controlli) e rispettivamente da pazienti operate e recidivate (casi). Naturalmente casi e controlli saranno appaiati per età, stato menopausale, stadio di malattia, trattamento ricevuto e durata del follow-up

La evidenziazione e validazione di modificazioni (picchi) "sentinella" e la loro caratterizzazione è la premessa per gli studi di coorte che saranno completati nel terzo anno.

Track record

Boccardo F.-Puntoni M.-Guglielmini P.-Rubagotti A.

Enterolactone as a risk factor for breast cancer: a review of the published evidence.

Clin. Chim. Acta 365:58/67, 2006

Proteine della matrice extracellulare: periostina. Pattern di espressione nel carcinoma prostatico e correlazione con i profili di espressione genica delle proteine della matrice nucleare. Implicazioni cliniche

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

Programma: a - Definizione del profilo di rischio individuale in pazienti con neoplasie in fase iniziale o avanzata

Responsabile scientifico: Alessandra Rubagotti

Altro personale della struttura partecipante al progetto: Francesco Boccardo, Paola Sanna, Laura Tomasello

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave: carcinoma prostata; periostina

Altre strutture IST partecipanti: S.S. Tumori Urologici (C. Balbi, P. Barboro); S.S. Genomica Funzionale (U. Pfeffer); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (M. Truini, B. Spina); S.C. Oncologia Urologica (P. Puppò, C. Introini)

Altri Enti coinvolti: Università di Genova: Dipartimento di Oncologia Biologia e Genetica, DOBiG (F. Ricci, R. Mangerini) e Dipartimento Interdisciplinare di Scienze Specialistiche Chirurgiche, di Microbiologia e dei Trapianti d'organo, DISCMIT (G. Carmignani, A. Curotto)

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica osservazionale

Area di interesse: diagnostica

Soggetti cofinanziatori: Regione Liguria; Compagnia di San Paolo

Programmazione 2009-2011

Background

Anche nel nostro Paese il carcinoma della prostata (CaP) rappresenta il tumore più frequente fra i maschi, in ragione del diffuso impiego dello screening opportunistico con il PSA. L'aumento dell'incidenza di questa neoplasia si accompagna alla diagnosi di un numero molto elevato di carcinomi asintomatici e in fase pre clinica. Ciò spiega perché, nonostante la tendenza all'aumento progressivo della speranza di vita nella popolazione generale, la mortalità per questa neoplasia non sia aumentata in uguale misura, anche se il CaP rimane pur sempre una causa frequente di morte per malattia neoplastica. Tale discrepanza suggerisce che larga parte dei carcinomi identificati dallo screening opportunistico sia di fatto sovra diagnosticata e destinata a non manifestarsi clinicamente nella vita (carcinoma "latente"). È, infatti, ben documentata l'esistenza di una prevalenza autoptica di carcinomi "latenti" in oltre il 30% dei maschi di età superiore ai 50 anni. Con l'aumentare dell'incidenza di questa malattia, e in particolare di neoplasie potenzialmente non letali, è aumentato l'interesse verso lo studio di variabili prognostiche in grado di discriminare le neoplasie meno aggressive – che potrebbero anche giovare di un approccio di tipo attendistico – da quelle più aggressive, candidate a terapie di tipo multimodale e a nuovi approcci terapeutici. Tra le numerose variabili morfologiche in grado di predire l'aggressività biologica delle neoplasie prostatiche, il grado di differenziazione (score di Gleason) sembra correlare sia con il rischio di ricaduta che con la sopravvivenza dei pazienti. Tuttavia lo score di Gleason non è scevro da limitazioni legate alla soggettività dell'esaminatore e alla scarsa riproducibilità. Queste limitazioni sono particolarmente evidenti nei pazienti con tumori mediamente differenziati, che rappresentano almeno la metà dei tumori diagnosticati, nei quali non sempre è identificabile facilmente il pattern prevalente e nei quali non è stato ancora chiarito pienamente il possibile ruolo prognostico del così detto pattern accessorio.

L'uso sempre più diffuso del PSA come test di screening, ha fatto aumentare notevolmente anche l'incidenza di lesioni di significato preneoplastico come la PIN di alto grado e l'ASAP: Il riconoscimento di queste lesioni si associa ad un rischio molto elevato (superiore al 50%) di diagnosi di una neoplasia infiltrante alle successive ri-biopsie che sono mandatorie in questi pazienti. A parte la stretta sorveglianza tramite biopsie ripetute, non esistono tuttavia raccomandazioni specifiche per questi pazienti in base ad altri possibili fattori di rischio né strategie di tipo farmacologico.

Lo studio di proteine che possono svolgere un ruolo pivotale nella progressione neoplastica riveste un interesse prioritario per identificare nuovi fattori prognostici e nuovi target terapeutici. Tra queste proteine, particolare rilevanza rivestono le proteine della matrice extracellulare (ECM). Queste proteine sono infatti coinvolte nei processi di adesione cellulare e nella neoangiogenesi.

Tra le proteine della ECM merita una particolare attenzione la periostina (POSTN). Studi recenti hanno evidenziato le potenzialità della periostina come marcatore della progressione tumorale in diversi tipi di neoplasie umane. Il gene codifica per una proteina coinvolta nella adesione cellulare ed angiogenesi ed è stata trovata overespressa in vari tumori (pancreas, mammella, neuroblastoma, tiroide), mostrando una correlazione tra il livello di espressione e il grado di malignità della neoplasia. Comunque, poiché alcuni gruppi di ricerca hanno invece evidenziato una diminuzione dell'espressione di POSTN nel tumore della vescica e del polmone, il ruolo di questa proteina nella promozione o soppressione tumorale è molto dibattuto. È stato osservato che l'espressione di POSTN è aumentata nei tessuti con un alto contenuto di fibroblasti mentre risulta diminuita in un discreto numero di linee cellulari, suggerendo che la produzione di periostina sia a carico dello stroma e non delle cellule tumorali.

Allo scopo di chiarire il ruolo della periostina nella progressione del carcinoma prostatico e nello sviluppo del fenotipo ormono/refrattario, sarà studiata l'espressione sia a livello genico che proteico della periostina nel tessuto prostatico normale e tumorale ed in modelli cellulari prescelti.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Il progetto si prefigge di migliorare la caratterizzazione biologica del carcinoma prostatico allo scopo di aumentare le conoscenze sui meccanismi che stanno alla base dello sviluppo di questa neoplasia. In particolare si propone i seguenti obiettivi:

- Valutare in vitro ed in vivo, mediante Real time PCR quantitativa e Western Blotting, i livelli di espressione di mRNA e proteica della periostina in modelli cellulari selezionati che corrispondano alle diverse fasi della storia naturale del tumore nonché in tessuti normali e neoplastici ottenuti da pazienti affetti da neoplasia prostatica e sottoposti a prostatectomia radicale
- Esplorare in vitro la possibilità di modulare i livelli di espressione coltivando le linee cellulari sotto studio in assenza ed in presenza di androgeni e fattori di crescita, nonché di antiandrogeni e inibitori dei fattori di crescita;
- Determinare il significato prognostico dei livelli di espressione in relazione a fattori noti come il PSA preoperatorio, volume tumorale, il grado di differenziazione e di invasività ed in relazione al rischio di progressione biochimica e alla sopravvivenza.

Impatto assistenziale certo o potenziale

Il progetto potrebbe fornire un nuovo indicatore prognostico in grado di discriminare le neoplasie dotate di maggiore aggressività e quindi di ridefinire i gruppi così detti "poor risk" candidati a trattamenti multimodali.

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

Nel primo anno saranno allestite le colture necessarie per gli studi in vitro. Linee epiteliali normali di prostata (RW PE1, AR+) saranno confrontate sia con una linea ormone sensibile (LNCaP, AR+ e ER+) sia con linee ormone refrattarie (PC3 e DU145) cresciute in mezzo normale, ed in presenza di mitogeni quali androgeni e fattori di crescita. Questi ultimi si sono dimostrati in grado di stimolare la crescita di linee cellulari androgeno dipendenti e indipendenti.

Inoltre verranno condotti esperimenti in presenza di anti-androgeni ed antiestrogeni. Gli esperimenti verranno eseguiti in triplicato utilizzando diverse concentrazioni dei fattori stimolanti ed inibenti e diversi tempi di coltura. Per ogni linea ed ogni condizione di coltura sarà studiato il profilo di espressione genica e proteica della periostina mediante Real time PCR quantitativa e Western Blotting.

Nel primo anno verrà inoltre aggiornato il follow-up dei pazienti operati di cui sarà stato possibile selezionare i campioni tissutali prelevati al momento dell'intervento chirurgico e conservati in crioteca a -80°C.

Nel secondo e terzo anno verranno implementati gli studi in vivo. In particolare verrà identificato un training set per valutare l'applicabilità al materiale criopreservato delle metodiche applicate sui modelli in vitro e per confrontare la

Programmazione 2009-2011

corrispondenza dei risultati, tenendo conto della diversa composizione cellulare. Il training set sarà costituito sia da tessuti neoplastici che da tessuti non neoplastici, adiacenti al tumore o ottenuti da pazienti sottoposti a procedure chirurgiche per ipertrofia prostatica benigna. Verrà valutata la possibilità di esprimere i risultati in termini quantitativi o semiquantitativi e di correlarli con le caratteristiche fenotipiche del tumore (score di Gleason) la sua estensione anatomica (stadio, margini positivi, stato linfonodale) ed il livello preoperatorio del PSA. Eventuali trend di interesse forniranno il razionale per studi di coorte, idonei a definire meglio il valore prognostico delle modificazioni osservate.

Track record

Boccardo F.-Rubagotti A.-Battaglia M.-Zattoni F.-Bertaccini A.-Romagnoli A.-Conti G.
Influence of Bicalutamide with or without Tamoxifen or Anastrozole on insulin-like growth factor 1 and binding proteins in prostate cancer patients.
Int. J. Biol. Markers, 21:123/126, 2006

Coradeghini R.-Barboro P.-Rubagotti A.-Boccardo F.-Parodi S.-Carmignani G.-D'Arrigo C.-Patrone E.-Balbi C.
Differential expression of nuclear lamins in normal and cancerous prostate tissues.
Oncol. Rep. 15(3):609/613, 2006

Barboro P.-Repaci E.-Rubagotti A.-Salvi S.-Boccardo S.-Spina B.-Truini M.-Introini C.-Puppo P.-Ferrari N.-Carmignani G.-Boccardo F.-Balbi C.
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K: altered pattern of expression associated with diagnosis and prognosis of prostate cancer.
Br. J. Cancer 100(10):1608/1616, 2009

Bedognetti D.-Rubagotti A.-Conti G.-Francesca F.-De Cobelli O.-Canclini L.-Gallucci M.-Aragona F.-Di Tonno P.-Cortellini P.-Martorana G.-Lapini A.-Boccardo F.
An Open, Randomised, Multicentre, Phase 3 Trial Comparing the Efficacy of Two Tamoxifen Schedules in Preventing Gynaecomastia Induced by Bicalutamide Monotherapy in Prostate Cancer Patients.
Eur Urol. Epub May 19, 2009

Mangerini R, Marasco A, Messina M, Ricci F, Sanguineti S, Rubagotti A, Pfeffer U, Boccardo F.
Effects of bicalutamide, 4OH-tamoxifen and their combination on androgen dependent gene expression in the prostate cancer cell line LNCaP.
Prostate, submitted

Sviluppo di nuove strategie di trattamento del carcinoma prostatico in fase di ormonorefrattarietà e di nuovi indicatori di risposta alla chemioterapia

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 Boccardo

Altro personale della struttura partecipante al progetto: Alessandra Rubagotti, Laura Tomasello, Paola Sanna

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave: chemioterapia; carcinoma prostatico ormonorefrattario; cellule circolanti; inibitori di tirosina chinasi

Altri Enti coinvolti: Istituto Oncologico Veneto, Padova (A. Amadori); Dipartimento di Oncologia Biologia e Genetica, Università di Genova: (F. Ricci, R. Mangerini)

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica osservazionale

Area di interesse: terapeutica/quality of life

Background

L'ormonorefrattarietà rappresenta una tappa obbligata della storia naturale del carcinoma prostatico, purché questa sia sufficientemente lunga. Diversi sono i meccanismi genetici ed epigenetici che portano allo sviluppo di cloni cellulari che sono in grado di sopravvivere e proliferare anche in assenza di stimoli androgenici. In realtà si ritiene attualmente che i fenomeni adattativi, legati per esempio alla metilazione del recettore androgenico, coesistono con i fenomeni di tipo genetico, legati ad una o più mutazioni del recettore androgenico, che favoriscono l'emergenza di cloni in grado di proliferare attraverso l'attivazione di vie di segnale non guidate dall'attivazione del recettore androgenico e che pertanto possono rappresentare nuovi bersagli terapeutici. Qualunque siano i meccanismi implicati nella perdita della ormono-sensibilità, non vi è dubbio che ancor oggi il carcinoma prostatico in fase di ormonorefrattarietà rappresenti una condizione di malattia sempre più frequente, nell'ambito della quale i trattamenti attualmente disponibili hanno una efficacia limitata, anche se i risultati ottenuti più recentemente con la chemioterapia, ed in particolare con i

Programmazione 2009-2011

taxanidi, sembrerebbero dimostrare un possibile effetto delle terapie anche sulla sopravvivenza. Da qui la necessità di sviluppare approcci innovativi, identificando nuovi bersagli molecolari e nuove strategie di impiego dei trattamenti già disponibili come la chemioterapia. Tra queste particolarmente promettenti appaiono le schedule di tipo metronomico, che presuppongono la possibilità di sfruttare l'azione antineoangiogenetica dei chemioterapici quando utilizzati da soli o in combinazione con i difosfonati, che meglio si adattano ai pazienti anziani. Particolarmente interessante è al riguardo la possibilità di screenare le schedule più promettenti al riguardo, misurando l'effetto sulle cellule endoteliali circolanti. Tra l'altro con la stessa metodica si può misurare l'effetto della chemioterapia e degli altri trattamenti con farmaci a bersaglio molecolare o antiangiogenetici sulle cellule tumorali circolanti. Alcuni studi preliminari hanno infatti dimostrato una buona correlazione tra l'effetto sulle cellule tumorali circolanti e la sopravvivenza.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Il progetto si prefigge di mettere a punto e valutare approcci terapeutici mirati a targets molecolari o all'angiogenesi che sono implicati nella progressione neoplastica, utilizzando modelli cellulari in vitro e testando nuovi indicatori di risposta, come le cellule endoteliali e tumorali circolanti in vivo, al fine di ottimizzare la schedula di trattamento.

Impatto assistenziale certo o potenziale

Si riassume nella possibilità di potere disporre di nuove strategie di trattamento basate sulla combinazione di farmaci chemioterapici con farmaci a bersaglio molecolare nonché sulla possibilità di ottimizzare la schedula di trattamento con i farmaci citotossici, utilizzando schedule di tipo metronomico che più si adattano ai pazienti anziani. Infine di potere testare nuovi indicatori di risposta in grado di integrare l'effetto predittivo del PSA.

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

Nel primo anno verranno allestite le culture in vitro utilizzando linee cellulari androgeno indipendenti (PC3) per tipizzare le modificazioni del profilo di espressione genica che caratterizzano queste linee rispetto a linee cellulari androgeno-dipendenti (LNCaP). Verrà studiato un pannello di geni coinvolti nella proliferazione e progressione neoplastica in modo da individuare

le vie di segnale maggiormente coinvolte ed i bersagli molecolari più promettenti. Tale parte della ricerca è propedeutica all'allestimento di esperimenti in vitro, utilizzando le stesse linee cellulari, per valutare l'azione antiproliferativa di farmaci chemioterapici (taxani) da soli o in combinazione con farmaci a bersaglio molecolare (o con farmaci che comunque possono interferire con le vie di segnale coinvolte nella progressione neoplastica: per esempio antiestrogeni).

Questi studi sono importanti per l'implementazione di studi di fase I/II durante il secondo ed il terzo anno.

Durante il primo anno verranno messe a punto anche le metodiche per la misurazione delle CEC e delle CTC (questi studi verranno portati avanti inizialmente in collaborazione con lo IOV). Le osservazioni saranno propedeutiche all'implementazione di protocolli per valutare l'effetto dei vari regimi chemioterapici sulle cellule endoteliali e sulle cellule tumorali e per valutare mediante studi retrospettivi l'effetto predittivo della risposta e della sopravvivenza di questi nuovi parametri rispetto alla risposta del PSA. Queste valutazioni saranno oggetto del secondo e terzo anno di attività.

Track record

Boccardo F.-Rubagotti A.-Conti G.-Battaglia M.-Cruciani G.-Manganelli A.-Ricci S.-Lapini A.

Prednisone plus gefitinib versus prednisone plus placebo in the treatment of hormone-refractory prostate cancer: a randomized phase II trial.

Oncology 74(3-4):223/228, 2008

Relazioni a congressi

Boccardo F.-Rubagotti A.-Tacchini L.-Lapini A.-Cruciani G.-De Rubertis G.-Battaglia M.-Conti G.

Gefitinib (GE) plus prednisone (P) versus placebo (pl) plus prednisone in the treatment of hormone-refractory prostate cancer (HRPC): A randomized phase II trial.

ASCO Annual Meeting Proc.-J. Clin. Oncol. 25(18S):5070, 2007

Caratterizzazione morfo-biologica del ca. vescicale muscolo-invasivo. Valutazione di approcci terapeutici di tipo multimodale e con farmaci a bersaglio molecolare

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: Francesco Boccardo

Altro personale della struttura partecipante al progetto: Alessandra Rubagotti, Laura Tomasello, Carlo Aschele

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave: carcinoma della vescica; chemioterapia; farmaci a bersaglio molecolare; proteine della matrice nucleare; periostina

Programmazione 2009-2011

Altre strutture IST partecipanti: S.C. Oncologia Urologica (C. Introini, A. Naselli, P. Puppo); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (B. Spina, S. Salvi, M. Truini); S.S. Genomica Funzionale (U. Pfeffer); S.S. Tumori Urologici (C. Balbi, P. Barboro)

Altri Enti coinvolti: Università di Genova: Clinica Urologia, DISCAT (A. Curotto, G. Carmignani) e DOBiG (R. Mangerini, F. Ricci, P. Guglielmini); Centri Universitari ed Ospedalieri che hanno partecipato allo studio multicentrico di chemioterapia adiuvante del carcinoma vescicale

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica osservazionale

Area di interesse: terapeutica/quality of life

Soggetti cofinanziatori: Industria farmaceutica

Background

Il trattamento dei pazienti affetti da carcinoma muscolo-invasivo della vescica è fonte di controversie. Infatti se la cistectomia radicale è il trattamento locale standard nella maggioranza dei Centri urologici, non esiste ancora un consenso sulla utilità e, quindi, sulla indicazione di approcci di tipo multimodale basati sull'impiego della chemioterapia in fase adiuvante. Anche un recente studio multicentrico su base nazionale coordinato dal nostro Istituto insieme all'IFO di Roma e che ha coinvolto 198 pazienti non ha dimostrato alcun sostanziale beneficio a favore dei pazienti assegnati al trattamento immediato con la combinazione cisplatino e gemcitabina. Quest'ultima combinazione ha di fatto soppiantato il regime a più farmaci M-VAC nel trattamento anche della malattia recidivata o metastatica. Il regime a due farmaci è sicuramente più maneggevole, ma sostanzialmente i risultati terapeutici sono sovrapponibili a quelli ottenuti con l'M-VAC (circa 50% di RROO con una PFS mediana di 10-12 mesi) e la maggior parte dei pazienti è tutt'ora destinata a non beneficiarne. Ancora più limitata è l'efficacia dei trattamenti di seconda e terza linea. E' pertanto prioritario disporre di nuovi indicatori prognostici, onde evitare di esporre alla chemioterapia adiuvante i pazienti a minore rischio di ricaduta (che a questo punto sarebbero esposti solo al rischio legato alla tossicità del trattamento) nonchè provvedere alla messa a punto di nuovi regimi terapeutici basati sull'impiego di farmaci a bersaglio molecolare per migliorare i risultati terapeutici in prima e seconda linea nelle forme avanzate e fornire così il razionale per verificarne l'efficacia nell'ambito di strategie multimodali negli stadi iniziali. Per quanto riguarda l'identificazione di nuovi fattori di prognosi particolare interesse, anche alla luce della nostra precedente attività di ricerca in questo campo, rivestono le proteine della matrice nucleare e quelle della matrice extranucleare (periostina) che ci proponiamo di studiare anche nel carcinoma prostatico. Per quanto riguarda il secondo aspetto, siamo interessati a sviluppare protocolli di ricerca con anticorpi monoclonali ed inibitori delle tirosino-chinasi considerando che precedenti studi (anche del nostro gruppo) hanno evidenziato che le neoplasie uroteliali iperesprimono EGFR, HER2 e RAF e che potrebbe essere razionale testare farmaci inibitori di una o più di delle vie di segnale controllate da questi geni correlandone l'eventuale attività con mutazioni specifiche delle proteine codificate da questi geni.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Questo progetto di ricerca ha due obiettivi principali:

- 1) identificare nuovi fattori bio-molecolari di progressione per il ca muscolo-invasivo della vescica; estendendo le nostre precedenti ricerche sulle proteine della matrice nucleare e quelle che ci proponiamo di sviluppare nel carcinoma prostatico sulle proteine della matrice extracellulare (periostina)
- 2) valutare in modelli in vitro, su linee cellulari di ca uroteliale, ed in vivo, nell'uomo, mediante studi di fase I/II il possibile sinergismo d'azione tra i farmaci chemioterapici abitualmente utilizzati nel trattamento di prima e seconda linea di questa neoplasia con anticorpi monoclonali (cetuximab, herceptin) e/o inibitori di tirosino-chinasi (gefitinib, lapatinib).

Impatto assistenziale certo o potenziale

Possibilità di potere disporre di nuovi fattori prognostici per il carcinoma uroteliale vescicale muscolo-invasivo. Possibilità di disporre di nuovi regimi terapeutici.

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

Per quanto riguarda l'obiettivo 1) nel primo anno verrà selezionato un training set costituito dai pazienti operati per ca. muscolo invasivo della vescica nel nostro Istituto e nell'ambito dei Centri che hanno partecipato al precedente studio di chemioterapia adiuvante. Il training set sarà costituito da 100 pazienti.

Verrà verificata la possibilità di utilizzare il materiale paraffinato relativo a questi pazienti sia per determinare in modo semiquantitativo, con metodi immunostochimici, la proteina hnRNP, sia per valutare se sia possibile studiare i profili di espressione della periostina mediante tecnica della PCR real time.

Negli anni successivi i dati ottenuti verranno correlati sia con gli indicatori clinico – morfologici molecolari più utilizzati (pT, pN, grading, p53) sia con il decorso clinico della malattia (ricidiva o ricaduta a distanza)

Per quanto riguarda l'obiettivo 2) nel primo anno verranno selezionati i modelli cellulari più adeguati che verranno tipizzati relativamente alle vie di segnale in studio ed alla loro integrità (studio delle eventuali mutazioni dei geni coinvolti). Nel secondo e terzo anno verranno completati gli studi in vitro delle combinazioni terapeutiche prescelte. Nel terzo anno verranno inoltre implementati gli studi dai fase I/II necessari per testare nell'uomo i regimi terapeutici messi a punto anche in base ai risultati delle ricerche in vitro.

Track record

Boccardo F.-Palmeri L.
Adjuvant chemotherapy of bladder cancer.
Ann. Oncol. 17(suppl):129/132, 2006

Programmazione 2009-2011

Galmozzi F.-Rubagotti A.-Romagnoli A.-Carmignani G.-Perdelli L.-Gatteschi B.-Boccardo F.
Prognostic value of cell cycle regulatory proteins in muscle-infiltrating bladder cancer.
J. Cancer Res. Clin. Oncol. 132(12):757/764, 2006

Barboro P.-Rubagotti A.-Orecchia P.-Spina B.-Truini M.-Repaci E.-Carmignani G.-Romagnoli A.-Introini C.-Boccardo F.-
Carnemolla B.-Balbi C.
Differential proteomic analysis of nuclear matrix in muscle-invasive bladder cancer: potential to improve diagnosis and
prognosis.
Cell. Oncol. 30(1):13/26, 2008

Relazioni a congressi

Barboro P.-Rubagotti A.-Orecchia P.-Repaci E.-Carpena D.-Spina B.-Truini M.-Carmignani G.-Romagnoli A.-Introini C.-
Boccardo F.-Carnemolla B.-Balbi C.
Differential proteomic analysis of nuclear matrix in muscle-invasive bladder cancer: potential to improve diagnosis and
prognosis
XVII Congresso Nazionale Società Italiana Urologia Oncologica 79, 3(Suppl 2) Abs 95, 2007

Cognetti F.-Ruggeri EM.-Felici A.-Gallucci M.-Muto G.-Pollera CF.-Massidda B.-Rubagotti A.-Giannarelli D.-Boccardo F.-
Study Group.
Adjuvant chemotherapy (AC) with cisplatin+gemcitabine (CG) versus chemotherapy (CT) at relapse (CR) in patients
(pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) submitted to radical cystectomy (RC). An Italian multicenter
randomised phase III trial.
ASCO Annual Meeting Proc.-J. Clin. Oncol. 26:abs 5023, 2008

**Incorporazione dell'oxaliplatino nel trattamento pre-operatorio del carcinoma del retto localmente
avanzato: impatto su outcome a lungo termine e risposta al trattamento**

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: Carlo Aschele

Altro personale della struttura partecipante al progetto: Francesco Boccardo, Alessandra Rubagotti, Laura Tomasello

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave: carcinoma del retto; chemio radioterapia pre-operatoria; oxaliplatino; studio randomizzato

Altri Enti coinvolti: Università degli Studi di Pisa (L. Cionini); Istituto Toscano Tumori (L. Boni); Centre Antoine
Lacassagne, Nice, France (J.P. Gerard)

Tipologia progetto: clinico/epidemiologica sperimentale

Area di interesse: terapeutica/quality of life

Soggetti cofinanziatori: Università degli Studi di Pisa

Background

Il carcinoma del retto rappresenta il 30-35% di tutti i tumori del grosso intestino con un'incidenza annuale tra i 20 ed i
25 nuovi casi ogni 100.000 abitanti nel nostro paese. Nel corso degli ultimi 40 anni l'ottimizzazione delle tecniche
chirurgiche, l'impiego della radioterapia pre o post-operatoria e l'utilizzo di chemioterapia, concomitante alla
radioterapia a scopo radiosensibilizzante e sequenziale a scopo adiuvante, hanno determinato una progressiva
riduzione nei tassi di recidive locali che sono passati dal 30-40% osservato negli anni 80' a percentuali inferiori al 10%
riportate nelle casistiche più recenti. Lo sviluppo di questi programmi di trattamento integrato con schemi a base di 5-
fluorouracile non ha tuttavia avuto effetto sull'incidenza di metastasi a distanza che è rimasta nel range del 25-35%,
indipendentemente dallo schema impiegato per la somministrazione della fluoropirimidina e dal timing (pre o post-
operatorio) del trattamento chemioradioterapico, e rappresenta attualmente la causa di morte nella maggioranza di
questi pazienti.

L'inserimento di nuovi farmaci attivi sulle neoplasie coloretali nei programmi di trattamento per il carcinoma del retto,
in associazione al fluorouracile ed alla radioterapia, è quindi cruciale.

In particolare, l'oxaliplatino ha dimostrato di aumentare l'attività e l'efficacia del 5-fluorouracile nel trattamento del
carcinoma del colon, tanto in stadio iniziale dopo chirurgia radicale quanto in stadio avanzato. Questo derivato del
platino, inoltre, ha dimostrato proprietà radiosensibilizzanti in diversi modelli sperimentali in vitro e su modelli animali

Programmazione 2009-2011

ed ha prodotto risultati promettenti in associazione a fluorouracile e radioterapia preoperatoria in diversi studi clinici di fase I e II.

Su questa base, è stato disegnato lo studio clinico randomizzato STAR-01 che confronta un regime standard di chemioradioterapia e 5-fluorouracile infusione con un regime sperimentale dove l'oxaliplatino è stato associato allo stesso schema di chemioradioterapia pre-operatoria impiegato nel braccio di controllo, su pazienti affetti da carcinoma del retto localmente avanzato. Lo studio, coordinato dal Responsabile Scientifico di questo progetto, ha reclutato 747 pazienti in 42 centri distribuiti su tutto il territorio nazionale ed i risultati preliminari hanno dimostrato la fattibilità, pur con un incremento della tossicità acuta, del regime sperimentale contenente oxaliplatino. Il completamento del follow-up e le analisi finali di attività ed efficacia sono previste nel corso del prossimo triennio.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

A) Valutare l'impatto dell'incorporazione di oxaliplatino nel trattamento pre-operatorio di pazienti affetti da carcinoma del retto localmente avanzato su:

- 1) sopravvivenza globale (obiettivo primario)
- 2) sopravvivenza libera da malattia
- 3) sviluppo di metastasi a distanza
- 4) incidenza di recidive locali
- 5) tassi di sterilizzazione tumorale al momento dell'intervento chirurgico (risposte patologiche complete)

B) Valutare l'impatto della risposta al trattamento pre-operatorio, indipendentemente dal regime utilizzato, sull'outcome a lungo termine

Impatto assistenziale certo o potenziale

Lo sviluppo di metastasi a distanza rappresenta la principale causa di ripresa di malattia (25-35%) e, conseguentemente, di morte in pazienti affetti da carcinoma del retto localmente avanzato operati radicalmente e trattati con chemioradioterapia pre-operatoria e chemioterapia post-operatoria standard a base di 5-fluorouracile.

Il progetto di ricerca in oggetto valuta la possibilità di ridurre l'incidenza di metastasi a distanza mediante l'impiego di chemioterapia di combinazione (fluorouracile + oxaliplatino) in associazione alla radioterapia pre-operatoria in pazienti affetti da carcinoma del retto localmente avanzato.

La rilevanza clinica insieme alla dimensione dello studio (il più largo condotto in Italia sul carcinoma del retto), all'end-point primario (sopravvivenza globale) e all'originalità (uno dei tre progetti a livello mondiale che testano questo quesito ed il primo ad aver completato il reclutamento) danno al progetto il potenziale per definire un nuovo standard di trattamento nel carcinoma del retto localmente avanzato.

Anche in caso di risultati negativi, il progetto avrebbe una importante ricaduta assistenziale. Visti i risultati deludenti ottenuti con i programmi di trattamento standard a base di 5-fluorouracile, l'oxaliplatino viene infatti spesso utilizzato nel trattamento pre-operatorio del carcinoma del retto con un impiego allargato sancito anche da AIFA, pur in assenza di dati di studi randomizzati. Se negativi, i risultati del progetto porterebbero quindi a risparmiare tossicità e costi inutili e a cercare strategie alternative per migliorare la prognosi di questi pazienti.

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

Nel 2008 è stato completato il reclutamento dello studio randomizzato STAR-01 (fluorouracile + radioterapia vs fluorouracile + radioterapia + oxaliplatino settimanale) che ha randomizzato 747 pazienti affetti da carcinoma del retto localmente avanzato in 42 centri Ospedalieri ed Universitari sul territorio nazionale.

Nel corso del triennio 2009-2011 sarà completato il follow-up e sarà condotta l'analisi finale sulla sopravvivenza globale (prevista al raggiungimento del 252° evento per poter individuare una riduzione nei tassi di mortalità del 30% corrispondente ad un incremento nella sopravvivenza a 3 anni dal 75% all'82% con una potenza dell'80% ed un errore alpha del 5%) che rappresenta l'end-point primario del progetto.

Saranno inoltre confrontati i tassi di risposte patologiche complete, metastasi a distanza e recidive locali, la sopravvivenza libera da malattia e la tossicità acuta ed a lungo termine dei due programmi di trattamento. Obiettivi secondari saranno la determinazione dei tassi di metastasi a distanza entro 6 mesi dall'intervento chirurgico (o dalla randomizzazione per i pazienti non operati), la correlazione tra risposta al trattamento neoadiuvante ed outcome a lungo termine e l'analisi di fattori clinici predittivi della risposta al trattamento.

E' infine prevista una analisi combinata dei dati di questo studio con i dati dello studio ACCORD 12, condotto in Francia, che ha testato l'incorporazione di oxaliplatino in un regime chemioradioterapico a base di capecitabina con un disegno analogo a quello dello studio STAR-01.

In particolare, nel corso del 2009 sarà completata la raccolta dei dati relativi al trattamento pre-operatorio, all'intervento chirurgico e alla valutazione anatomopatologica sul pezzo operatorio e saranno condotte le analisi di compliance, tossicità e risposta al trattamento.

In dettaglio:

- saranno effettuate due visite di monitoraggio a ciascuno dei 42 centri partecipanti per completare la raccolta dei dati e per risolvere le queries generate alla prima analisi
- sarà completato il caricamento dei dati con doppio data-entry
- saranno effettuate analisi descrittive delle caratteristiche anatomocliniche dei pazienti in studio nei due bracci
- saranno effettuate le seguenti analisi comparative:
 - a) compliance al trattamento (dose cumulativa e numero di frazioni, durata totale e treatment "breaks" per quanto riguarda la radioterapia; dose cumulativa, dose intensity e riduzioni di dose per quanto riguarda il trattamento chemioterapico; percentuali di pazienti operati e non, tempo mediano tra fine trattamento ed intervento chirurgico, decessi e complicanze maggiori entro 60 gg dall'intervento per quanto riguarda la chirurgia)
 - b) tossicità acuta (scala NCCTG version 2.0)
 - c) risposte patologiche complete
 - d) tumor regression grade

Programmazione 2009-2011

e) metastasi a distanza confermate al momento dell'intervento chirurgico (o entro 6 mesi dalla randomizzazione per i pazienti non operati)
- sarà svolto un investigator meeting
- sarà preparato un manoscritto con i risultati relativi agli end-point iniziali (pubblicazione prevista ad inizio 2010).

Track record

Aschele C.-Friso ML.-Pucciarelli S.-Lonardi S.-Sartor L.-Fabris G.-Urso ED.-Del Bianco P.-Sotti G.-Lise M.-Monfardini S.
A phase I-II study of weekly oxaliplatin, 5-fluorouracil continuous infusion and preoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer.
Ann. Oncol. 16:1140/1146, 2005

Aschele C.-Friso M.L.-Del Bianco P.-Pucciarelli S.
Weekly oxaliplatin and pre-operative radiotherapy as a new neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. Reply.
Ann. Oncol. 17:1173/1174, 2006

Pucciarelli S.-Urso E.-De Salvo G.L.-Aschele C.-Friso M.L.-Rugge M.-Toppan P.-Bruttocao A.-Fabris G.-Ferraro B.-Lonardi S.-Frego M.-Finco C.-Lise M.-Nitti D.
5-fluorouracil and weekly oxaliplatin combined with radiotherapy for locally advanced rectal cancer: surgical complications and long-term results.
Arch. Med. Res. 37:860/865, 2006

Urso E.-Serpentini S.-Pucciarelli S.-De Salvo G.L.-Friso M. L.-Fabris G.-Lonardi S.-Ferraro B.-Bruttocao A.-Aschele C.-Nitti D.
Complications, functional outcome and quality of life after intensive preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer.
Eur. J. Surg. Oncol. 32:1201/1208, 2006

Aschele C.-Lonardi S.
Addition of weekly oxaliplatin to standard preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer.
J. Clin. Oncol. 25:602/603, 2007

Aschele C.-Lonardi S.
Multidisciplinary treatment of rectal cancer: medical oncology.
Ann. Oncol. 18:1908/1915, 2007

Aschele C.-Bergamo F.-Lonardi S.
Chemotherapy for operable and advanced colorectal cancer.
Cancer Treat. Rev. Epub May 28, 2009

Individualizzazione del trattamento del carcinoma del colon-retto in stadio avanzato nel paziente anziano

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: Carlo Aschele

Altro personale della struttura partecipante al progetto: Francesco Boccardo, Alessandra Rubagotti, Mario Roberto Sertoli

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave: carcinoma del colon-retto in stadio avanzato; paziente anziano; EGFR inhibitors; kras; braf; PTEN

Altre strutture IST partecipanti: S.C. Oncologia Medica A (S. Chiara); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (M. Truini)

Altri Enti coinvolti: Dipartimento di Oncologia Biologia e Genetica, DOBiG, Università di Genova (R Mangerini); Oncologia Medica 1, Istituto Oncologico Veneto, Padova (S. Lonardi); Altri centri

Tipologia progetto: clinico/epidemiologica sperimentale

Area di interesse: terapeutica/quality of life

Background

Il 50% dei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto ha un'età superiore a 70 anni ed il 40% circa ha più di 75 anni.

Programmazione 2009-2011

La ridotta riserva funzionale collegata all'età, insieme all'effetto delle numerose comorbidità che incidono con frequenza aumentata rispetto al paziente adulto, limita la possibilità di tollerare adeguatamente i programmi di chemioterapia utilizzati per il trattamento del carcinoma del colon-retto in stadio avanzato nell'adulto che prevedono l'associazione di una coppia di farmaci chemioterapici classici (fluorouracile e irinotecan o oxaliplatino) con l'inibitore della crescita dei vasi tumorali, bevacizumab.

L'impiego di schemi di combinazione ab initio non sembra tuttavia necessario in pazienti con malattia metastatica indolente (non evidenza di rapida progressione clinica o radiologica, assenza di sintomi legati al tumore, non segni di insufficienza d'organo incipiente) e non candidabili ad interventi resettivi sulle metastasi neppure in caso di risposta al trattamento chemioterapico. Nonostante tassi di risposta più alti, la chemioterapia di combinazione non ha infatti determinato un prolungamento della sopravvivenza globale rispetto a strategie di trattamento sequenziale in due studi randomizzati di larga portata.

In questa categoria di pazienti, dove il prolungamento della sopravvivenza senza sintomi legati alla malattia o agli effetti collaterali della terapia è più importante che l'ottenimento di una riduzione della massa tumorale, una strategia di trattamento sequenziale con una monoterapia, almeno nella fase iniziale, rappresenta un'alternativa rispetto all'impiego di schemi di combinazione "up front" particolarmente nel paziente anziano. In questo setting, l'impiego di farmaci biologici privi degli effetti collaterali dei chemioterapici classici può risultare ulteriormente vantaggioso.

Gli inibitori dell'EGFR, in particolare, rappresentano una nuova categoria di farmaci dotata di attività nel trattamento del carcinoma del colon-retto. Questi farmaci hanno dimostrato di migliorare la sopravvivenza rispetto alla terapia di supporto in pazienti con carcinoma del colon in stadio avanzato pretrattato con fluorouracile, irinotecan ed oxaliplatino. I tassi di risposta in questo gruppo di pazienti sono del 10% quando gli EGFR inhibitors sono utilizzati in monoterapia e del 20% quando vengono impiegati in combinazione con irinotecan. Tassi di risposta simili sono stati ottenuti anche in linee di trattamento più precoci.

Recentemente, lo studio delle vie di azione intracellulare di questa categoria di farmaci ha permesso di definire una serie di fattori predittivi negativi per attività ed efficacia degli inibitori dell'EGFR. In particolare, la presenza di una mutazione di kras si associa ad una completa inefficacia. Ulteriori lesioni molecolari che risultano nell'attivazione delle chinasi nucleari a valle dell'EGFR con conseguente totale inutilità terapeutica dell'inibizione del recettore stesso sono state evidenziate a livello di BRAF e PTEN. I tassi di risposta in pazienti selezionati per l'assenza di alterazioni di questi tre target possono quindi essere da 2 a 4 volte più alti rispetto a quelli ottenuti in pazienti non selezionati.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Valutare i tassi di risposte obiettive e la sopravvivenza libera da progressione ottenuti con cetuximab o panitumumab come agente singolo in pazienti anziani con carcinoma del colon-retto in stadio avanzato non suscettibile di resezione secondaria della malattia metastatica selezionati per assenza di mutazioni di kras e BRAF e normale espressione di PTEN.

Impatto assistenziale certo o potenziale

Il 40% circa dei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto in stadio avanzato ha più di 75 anni. In questo gruppo di pazienti, lo sviluppo di programmi di trattamento a bassa tossicità rappresenta una priorità. L'impiego di un farmaco biologico in monoterapia offre la possibilità di ridurre sostanzialmente gli effetti collaterali rispetto agli schemi di polichemioterapia che rappresentano lo standard per il trattamento del carcinoma del colon-retto in stadio avanzato. La selezione dei pazienti per l'assenza di fattori molecolari predittivi di resistenza offre invece la possibilità di ottenere con un singolo farmaco livelli di attività simili a quelli che si ottengono con l'associazione di più farmaci su pazienti non selezionati.

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

Sarà sviluppato uno studio clinico di fase II multicentrico volto a testare l'attività di cetuximab o panitumumab in monoterapia su pazienti anziani (>75 anni di età) affetti da carcinoma del colon-retto in stadio avanzato con le seguenti caratteristiche (oltre ai normali criteri di eleggibilità per questa tipologia di pazienti):

- non candidabili a resezione secondaria dopo chemioterapia
- assenza di caratteristiche di aggressività clinica (non evidenza di rapida progressione, assenza di sintomi legati al tumore, non segni di insufficienza d'organo incipiente)
- kras e BRAF wild-type e normale espressione di PTEN

Sarà impiegato un disegno a due stadi per discriminare tra un livello di attività (risposte obiettive) del 10%, considerato insufficiente ed un livello di attività del 30% adeguato per proporre ulteriori studi della monoterapia in studio, minimizzando il numero di pazienti da arruolare (18 nella prima fase e 34 in totale).

Per garantire l'arruolamento di questo numero di pazienti nel triennio 2009-2011 saranno coinvolti nello studio 6 centri selezionati nell'ambito del network STAR per garantire la capacità di reclutamento e l'affidabilità nella conduzione dello studio e per sfruttare la rete di contatti già operativi con data managers e comitati etici dei singoli centri.

Nel corso del 2009 si prevede di completare la stesura del protocollo, di ottenere le autorizzazioni etico-amministrative allo svolgimento dello studio e di attivare i centri coinvolti dopo uno start-up investigator meeting.

Track record

Lonardi S.-Aschele C.-Pasetto L.M.-Pucciarelli S.-Friso M.L.-Jirillo A.-Monfardini S.

Multidisciplinary management is strongly suggested in elderly patients with rectal carcinoma. *Aging Health* 4(3):287/298, 2008

Aschele C.-Bergamo F.-Lonardi S.

Chemotherapy for operable and advanced colorectal cancer. *Cancer Treat. Rev.* Epub May 28, 2009

Programmazione 2009-2011

Nuove strategie di chemioprevenzione e di trattamento del carcinoma prostatico ormonosensibile

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: Francesco Boccardo

Altro personale della struttura partecipante al progetto: Alessandra Rubagotti, Laura Tomasello, Carlo Aschele

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave: carcinoma prostatico; PIN; antiandrogeni; antiestrogeni; chemioprevenzione; blocco androgenico totale

Altre strutture IST partecipanti: S.C. Oncologia Urologica (P. Puppo, C. Introini, A. Naselli); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (M. Truini, B. Spina); S.S. Radioterapia Infantile e Tecniche Speciali (S. Barra)

Altri Enti coinvolti: DOBiG, Università di Genova (P. Guglielmini, F. Ricci); Enti Universitari ed Ospedalieri ed IRCCS che hanno partecipato ai precedenti studi sul ca. prostatico nell'ambito del progetto PONCAP

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica sperimentale

Area di interesse: terapeutica/quality of life

Background

Il carcinoma della prostata rappresenta la seconda neoplasia più frequente nel sesso maschile ed una delle principali cause di morte per neoplasia. Nell'ultimo decennio, anche nel nostro Paese si è verificato un aumento quasi di tipo "epidemico" di questa malattia, per l'uso ormai indiscriminato dello screening opportunistico con il PSA. In conseguenza di ciò si è assistito da un lato ad un aumento considerevole delle diagnosi di PIN di alto grado, una lesione preneoplastica o, forse meglio definibile, neoplastica in situ, che si associa con elevata frequenza al carcinoma infiltrante e che comunque rappresenta un fattore di rischio importante per questa neoplasia (il 30-70% degli individui cui viene diagnosticata una PIN di alto grado, è destinato ad avere una diagnosi di ca infiltrante entro 12-24 mesi dalla diagnosi biptica di PIN); dall'altro lato l'aumento della diagnosi di neoplasie in fase relativamente precoce, che comunque sono destinate a recidivare ed a sviluppare metastasi in una proporzione non irrilevante dei pazienti, identifica candidati a trattamenti di tipo multimodale includenti l'ormonoterapia, già in fase precoce. Se per i soggetti diagnosticati con PIN di alto grado è urgente definire strategie adeguate per la sorveglianza e possibilmente per il trattamento farmacologico, per i pazienti candidati a terapie multimodali è necessario sviluppare strategie di trattamento meno invasive e possibilmente più efficaci dei comuni trattamenti androgeno soppressivi. Recentemente abbiamo studiato la combinazione di un antiandrogeno puro e di un antiestrogeno, inizialmente nel tentativo di evitare che i pazienti trattati con l'antiandrogeno puro sviluppassero ginecomastia e mastalgia, due sintomi disturbanti che si manifestano nella maggioranza dei casi e che sono ragione per sospendere il trattamento in circa un quinto di essi. Gli studi di farmacocinetica, farmacodinamica e in vitro, su linee cellulari, hanno evidenziato l'assenza di interazione tra i due farmaci in vitro, a livello molecolare, e a livello farmacocinetico e un effetto di Tamoxifene anche su IGF-1 e sulle binding-proteins. Quest'ultimo effetto potrebbe rivestire notevole interesse sia nella chemio-prevenzione che nel trattamento del carcinoma della prostata ormonosensibile, considerando il ruolo centrale attribuito al sistema IGF-binding proteins nella promozione e nella progressione del carcinoma prostatico e nello sviluppo della ormonorefrattarietà.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

1. Implementare studi di chemioprevenzione nei pazienti affetti da PIN di alto grado con la combinazione Bicalutamide-Tamoxifene
2. Implementare trials basati sulla somministrazione della combinazione Bicalutamide/Tamoxifene nel trattamento multimodale dei ca. prostatici a rischio dopo terapia definitiva, confrontando l'efficacia e la tollerabilità di questa combinazione terapeutica con quella dei trattamenti androgeno soppressivi..

Impatto assistenziale certo o potenziale

- Possibilità di identificare una strategia farmacologia in grado di ridurre l'incidenza del ca prostatico nei pazienti diagnosticati con PIN di alto grado, senza interferire con la qualità della vita dei pazienti e più in particolare sulla loro sessualità (se i pazienti desiderano mantenersi sessualmente attivi).
- Possibilità di sviluppare nuove strategie di trattamento multimodale del ca prostatico a rischio dopo prostatectomia o radioterapia definitiva, altrettanto efficaci e meglio tollerati dei trattamenti androgeno soppressivi.

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

Nel primo anno verranno stilati i due protocolli di studio, definiti i rispettivi obiettivi, reclutati i Centri interessati a partecipare, ottenute le autorizzazioni dai rispettivi Comitati Etici.

E' previsto il reclutamento di 50 Centri di Urologia o Radioterapia.

Nel secondo e terzo anno verrà intrapreso il reclutamento attivo dei pazienti. Verrà inoltre costituita una Commissione di patologi per la revisione indipendente dei preparati istologici. Al termine del terzo anno dovrebbero essere disponibili i risultati preliminari, almeno relativamente allo studio di chemioprevenzione nei pazienti affetti da PIN di alto grado.

Programmazione 2009-2011

Track record

Bedognetti D.-Rubagotti A.-Conti G.-Francesca F.-De Cobelli O.-Canclini L.-Gallucci M.-Aragona F.-Di Tonno P.-Cortellini P.-Martorana G.-Lapini A.-Boccardo F.

An open, randomised, multicentre, phase 3 trial comparing the efficacy of two tamoxifen schedules in preventing gynaecomastia induced by bicalutamide monotherapy in prostate cancer patients.

Eur. Urol. Epub May 19, 2009

Mangerini R.-Marasco A.-Messina M.-Ricci F.-Sanguineti S.-Rubagotti A.-Pfeffer U.-Boccardo F.

Effects of bicalutamide, 4OH-tamoxifen and their combination on androgen dependent gene expression in the prostate cancer cell line LNCaP.

Prostate, submitted

Nuove strategie di trattamento ormonale del carcinoma mammario in fase adiuvante

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: Francesco Boccardo

Altro personale della struttura partecipante al progetto: Alessandra Rubagotti, Laura Tomasello Mario Roberto Sertoli, Carlo Aschele

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave: carcinoma mammario; terapia adiuvante; ormonoterapia

Altre strutture IST partecipanti: S.C. Oncologia Medica A (P. Pronzato); S.C. Oncologia Medica C (M. Ferrarini, L. Miglietta); S.C. Oncologia Chirurgica (F. Cafiero, P. Meszaros)

Altri Enti coinvolti: Dipartimento di Biologia Oncologia e Genetica, DOBiG, Università di Genova (P. Guglielmini); Enti ospedalieri ed Universitari che hanno partecipato ai precedenti studi collaborativi in questo settore di ricerca

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica sperimentale

Area di interesse: terapeutica/quality of life

Soggetti cofinanziatori: Industria farmaceutica

Background

Il ca mammario è la neoplasia più frequente nelle donne dei Paesi Industrializzati. Circa il 75% di tutti i ca mammari viene diagnosticato in donne in postmenopausa e nell'80% dei casi si tratta di tumori endocrinoresponsivi. I risultati ottenuti dagli inibitori dell'aromatasi di terza generazione non steroidei, anastrozolo, letrozolo, e steroidei, exemestane, in studi randomizzati condotti nel setting adiuvante in donne in postmenopausa hanno portato all'introduzione di questi farmaci nella pratica clinica. Sia gli studi che hanno testato l'impiego upfront, sia quelli in cui gli inibitori dell'aromatasi sono stati utilizzati in sequenza, dopo alcuni anni di terapia con tamoxifene, hanno evidenziato un beneficio terapeutico in termini di riduzione del rischio di ricaduta, che, nel caso dello switching, si è traslato anche in un vantaggio in sopravvivenza globale.

Pur in assenza di una chiara superiorità dell'uso upfront dell'anastrozolo o letrozolo rispetto allo switching o al sequenziamento, questa strategia è diventata il nuovo "standard" di cura.

L'ipotesi di uno switching ad exemestane, per le pazienti già in terapia con letrozolo o anastrozolo trova un razionale nella non cross resistenza e nel diverso profilo di sicurezza e di tollerabilità delle due classi di inibitori. A supporto del razionale, i risultati preliminari dello studio EFFECT dimostrano che, nella malattia avanzata, a fallimento di una prima linea con inibitore non steroideo, il cross over ad exemestane è in grado di determinare un ulteriore beneficio clinico, che è comparabile a quello ottenuto dal cross over con un antiestrogeno puro (fulvestrant).

Lo studio DOUBLE (doppio inibitore) è stato concepito per valutare se lo "switching" ad exemestane, in donne in postmenopausa già in trattamento con inibitori non steroidei, sia in grado di determinare una riduzione del rischio di ripresa di malattia rispetto al proseguimento con anastrozolo o letrozolo per 5 anni e se l'eventuale beneficio terapeutico sia traslabile in un vantaggio anche in sopravvivenza globale.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Obiettivo primario dello studio è valutare se lo "switching" ad exemestane, in donne in postmenopausa già in trattamento con inibitori non steroidei, sia in grado di determinare una riduzione del rischio di ripresa di malattia rispetto al proseguimento con anastrozolo o letrozolo per il periodo inizialmente assegnato di 5 anni.

Come obiettivi secondari, lo studio si propone di valutare se l'eventuale beneficio terapeutico sia traslabile anche in un vantaggio in termini di:

- sopravvivenza libera da eventi

Programmazione 2009-2011

- sopravvivenza globale
- sopravvivenza globale cancro specifica
- profilo complessivo di sicurezza e di tollerabilità del trattamento.

Impatto assistenziale certo o potenziale

La strategia proposta consente di utilizzare i vari tipi di inibitore dell'aromatasi oggi disponibili e registrati per l'indicazione in adiuvante, nel rispetto delle indicazioni stesse, senza mettere in competizione queste classi di farmaci, ma piuttosto sfruttando la non cross resistenza legata al diverso meccanismo d'azione e il diverso profilo di tollerabilità. Il risultato atteso, se confermato in maniera prospettica così come si propone il nostro progetto di ricerca, sarà in grado di migliorare ulteriormente l'efficacia della endocrinoterapia adiuvante con inibitori dell'aromatasi, senza ricorrere a nuovi farmaci, utilizzando in maniera più "intelligente" farmaci ormai ampiamente sperimentati ed entrati nella pratica clinica corrente.

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

Nel primo anno sarà: 1) definito il protocollo di studio, 2) condiviso il protocollo con i centri che avranno dimostrato interesse alla partecipazione (prevista una prima riunione entro ottobre 2009), 3) ottenute le autorizzazioni dei Comitati etici dei Centri partecipanti, 4) acquisito un sistema esperto per la gestione informatica di tutte le procedure (arruolamento, randomizzazione, assegnazione del trattamento, monitoraggio etc) relativamente alle circa 4.000 pazienti necessarie.

Nel secondo e terzo anno verrà iniziato il reclutamento delle pazienti, che verosimilmente richiederà un ulteriore anno per il completamento.

Verranno anche implementati protocolli di studi ancillari (qualità della vita, effetti sulla demineralizzazione ossea, effetti sullo stato lipidico).

Track record

Boccardo F.-Rubagotti A.-Guglielmini P.-Fini A.-Paladini G.-Mesiti M.-Rinaldini M.-Scali S.-Porpiglia M.-Benedetto C.-Restuccia N.-Buzzi F.-Franchi R.-Massidda B.-Distante V.-Amadori D.-Sismondi P.

Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial.

Ann. Oncol. 17:10/14, 2006

Jonat W.-Gnant M.-Boccardo F.-Kaufmann M.-Rubagotti A.-Zuna I.-Greenwood M.-Jakesz R. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis.

Lancet Oncol. 7:991/996, 2006

Boccardo F.-Rubagotti A.

Switching to aromatase inhibitors in early breast cancer.

Lancet 369:533/535, 2007

Boccardo F.-Rubagotti A.-Aldrighetti D.-Buzzi F.-Cruciani G.-Farris A.-Mustacchi G.-Porpiglia M.-Schieppati G.-Sismondi P.

Switching to an aromatase inhibitor provides mortality benefit in early breast carcinoma: pooled analysis of 2 consecutive trials.

Cancer 109:1060/1067, 2007

LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group-Boccardo F.-Rubagotti A.

Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials.

Lancet 369:1711/1723, 2007

Boccardo F.

Switching to anastrozole after tamoxifen improves survival in postmenopausal women with breast cancer.

Nat. Clin. Pract. Oncol. 5(2):76/77, 2008