

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: Rosa Mangerini, Alessandra Rubagotti

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 degli Studi di Genova: Dipartimento di Medicina Sperimentale, DIMES (U. Benatti, G.L. Damonte) e Dipartimento di Oncologia, Biologia e Genetica, DOBIG (P. Guglielmini, F. Argellati); Laboratorio di Bioinformatica, Istituto di Scienze dell'Alimentazione, CNR, Avellino (A. Facchiano); IEIIT, CNR, Genova (M. Muselli)

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica osservazionale

Area di interesse: prevenzione primaria/secondaria

Soggetti cofinanziatori: Università degli Studi di Genova

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.

Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

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 è prevista l'utilizzazione di materiale biologico (siero) raccolto nello stesso periodo (1985-1993) da circa 300 donne operate per 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.

Risultati e prodotti 2010

Il primo obiettivo del progetto riguarda lo studio della possibile associazione tra profili peptidomici e cancerogenesi mammaria. A tale scopo, nell'ambito della bio-banca (v. obiettivo generale del progetto) contenente sieri di donne affette da MFCGC e criopreservati a -80°C per circa vent'anni, sono state selezionate 15 pazienti con MFCGC che, nel corso del follow-up, avevano sviluppato un carcinoma. Queste pazienti (casi) sono state appaiate per età, storia familiare, concentrazione cationica e di EGF nelle cisti, durata del follow-up e tempo di conservazione del siero, con 15 donne libere da malattia (controlli). Durante l'aggiornamento del follow-up una paziente inizialmente selezionata come controllo è risultata aver sviluppato un carcinoma, per cui il training set definitivo annoverava 16 casi e 14 controlli. Prima di iniziare l'analisi sono state apportate delle modifiche alla metodica, rispetto a com'era stata inizialmente messa a punto. Gli spettri di massa ottenuti da tre replicati per ogni campione sono stati sottoposti all'analisi con PROTEO e sono stati selezionati i picchi con un valore segnale/rumore > 3 . La selezione è stata fatta costruendo una soglia lungo il profilo di ciascun spettro di massa. I segnali ottenuti dopo l'analisi con PROTEO, con le loro abbondanze, sono stati allineati utilizzando un secondo strumento bioinformatico, NEAPOLIS. E' stata, prima, fatta la media e l'allineamento dei tre replicati di ciascun campione e, successivamente, sono stati allineati tutti i campioni. Sono quindi stati esportati come matrice di valori m/z e relative abbondanze. Questo foglio dati è stato quindi importato nel programma TmeV, un'applicazione che contiene diversi algoritmi per la clusterizzazione, la visualizzazione, la classificazione e l'analisi statistica di grosse quantità di dati. Inoltre, è stato utilizzato un ulteriore algoritmo, Shadow Clustering, per la validazione dei risultati che si basa su metodo di machine learning.

Quest'analisi ha permesso di identificare un pannello di peptidi, con massa molecolare < 2500 Da, che differivano significativamente nei casi rispetto ai controlli ($p < 0.00001$, Student's T test). In particolare nei casi si osservava una riduzione dei segnali relativi ai frammenti del complemento (C3f e C4a), del fibrinopeptide A e dell'inibitore H4 della inter-alfa-tripsina (ITI4), proteine di fase acuta oggi considerate rappresentare dei biomarcatori precoci della presenza di un carcinoma.

Utilizzando i suddetti peptidi sono stati costruiti dei clusters di associazione allo scopo di identificare dei gruppi di pazienti a rischio differente di sviluppare la neoplasia.

E' stato quindi identificato, utilizzando campioni di siero indipendenti, un set di validazione, comprensivo di casi e controlli in rapporto di 1:2, appaiati secondo i criteri già impiegati in precedenza, per un totale di 14 casi e 28 controlli.

Presentazioni a congressi

Mangerini R.-Profumo A.-Guglielmini P.-Rubagotti A.-Schiavone G.-Romano P.-Facchiano A.-Muselli M.-Damonte G.-Rocco M.-Benatti U.-Boccardo F.
Serum peptide profiling by MALDI-TOF mass spectrometry in women with gross cystic disease of the breast (GCDB).
42° Congresso SIBIOC, Roma 5-8 ottobre 2010

Guglielmini P.-Mangerini R.-Profumo A.-Rubagotti A.-Schiavone G.-Romano P.-Facchiano A.-Muselli M.-Damonte G.-Rocco M.-Benatti U.-Boccardo F.
Proteomic signatures as biomarkers of breast cancer risk in women with gross cystic disease of the breast (GCDB).
XII Congresso Nazionale AIOM, Roma 6-8 novembre 2010

Attività previste e risultati attesi nel 2011

La tecnica, preliminarmente perfezionata, sarà applicata al set di validazione. Parallelamente, verrà messa a punto la tecnica di estrazione dei peptidi da applicare ai liquidi cistici.

Un ulteriore obiettivo sarà quello di identificare i profili peptidomici ottenuti dall'analisi di sieri di donne operate per un carcinoma mammario, anche al fine di valutarne l'eventuale capacità di discriminare il beneficio ottenibile dalle terapie adiuvanti.

A tale scopo si utilizzerà materiale raccolto nello stesso periodo (1985-1993) e costituito dai sieri preoperatori di circa 300 pazienti a cui è stato diagnosticato il tumore invasivo, previo aggiornamento dei dati di follow-up.

Sulla base dei profili peptidomici individuati dai clusters di associazione verranno costruite delle categorie prognostiche, per identificare le donne a maggior rischio di ricadere. Le categorie di rischio verranno analizzate

Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

attraverso studi retrospettivi di coorte e caso-controllo per testarne il possibile significato prognostico e/o predittivo. Inoltre, con i dati ottenuti dall'analisi dei sieri di circa 70 pazienti prelevati a distanza di tempo dalla mastectomia verranno implementati studi caso-controllo per evidenziare l'effetto del trattamento chirurgico (ed in alcuni casi anche del trattamento medico post-operatorio adiuvante) sui profili peptidomici ed identificare signatures correlate alla recidività precoce e/o alla resistenza ai trattamenti adiuvanti.

Infine, si procederà alla caratterizzazione dei segnali più significativi mediante spettrometria di massa tandem, allo scopo di identificare eventuali peptidi associati alla neoplasia e studiare il loro ruolo eziopatogenetico nella tumorigenesi mammaria e nella progressione neoplastica.

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, Laura Tomasello, Rosa Mangerini

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave: carcinoma prostata; periostina

Altre strutture IST partecipanti: s.s. Traslazionale urologica (C. Balbi, P. Barboro); s.c. Patologia molecolare integrata (U. Pfeffer); s.c. Anatomia e citoistologia patologica (M. Truini, B. Spina); s.c. Oncologia urologica (P. Puppo, C. Introini)

Altri Enti coinvolti: Università di Genova: Dipartimento di Oncologia Biologia e Genetica, DOBiG (F. Ricci,) 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; MIUR PRIN

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

Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

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. E' 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.

Risultati e prodotti 2010

Allo scopo di chiarire il ruolo della periostina (POSTN) nella progressione del carcinoma prostatico, è stata valutata l'espressione di POSTN nel tessuto prostatico normale e tumorale.

L'obiettivo è quello di 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.

Sono stati utilizzati 80 campioni di tessuto prostatico neoplastico e tessuto normale adiacente a quello neoplastico, di pazienti sottoposti ad intervento di prostatectomia radicale per carcinoma. Poiché non era più disponibile materiale crio-preserved, si è deciso di fare ricorso al materiale d'archivio paraffinato. Tale scelta, oltre ad essere più agevole, ha consentito inoltre di studiare meglio la compartimentalizzazione di questa proteina che è espressa dalla componente epiteliale ma soprattutto dalla componente stromale.

Le principali caratteristiche dei pazienti selezionati per la prima fase del progetto sono le seguenti: età media 64 anni (50.0-74.0); PSA mediano alla diagnosi: 19.33 ng/ml (1.7-167.4); Gleason < 7 n.25 (31.3%), Gleason = 7 n.27 (33.8%), Gleason > 7 n.28 (35.0%), positività linfonodale n.17 (21.3%), negatività linfonodale n.63 (78.8%).

Su tali tessuti, attraverso tecniche di immunohistochimica, si è valutata l'espressione sia stromale che epiteliale di POSTN utilizzando come score IRS (immunoreactive score), risultato del prodotto dell'intensità di espressione di POSTN ("intensità") e della percentuale di cellule esprimenti POSTN ("% cell").

Da un punto di vista statistico, per studiare l'associazione tra l'espressione di POSTN e i parametri clinico-patologici del tumore prostatico si sono utilizzati il test del chi-quadro e il test di Fisher, elaborando i calcoli con SPSS - 17.0 di Windows e considerando significativo un P-values < 0,05.

Nonostante i dati siano ancora in corso di elaborazione statistica i primissimi risultati testimoniano che:

- a) POSTN è espressa in maniera statisticamente significativa nel tessuto tumorale prostatico rispetto al tessuto prostatico normale, sia a livello stromale che a livello epiteliale
- b) le analisi immunohistochimiche rivelano che l'espressione di POSTN è incrementata a livello epiteliale negli stadi avanzati di malattia (Gleason > 7) ma non negli stadi precoci (Gleason < = 7)
- c) a livello stromale l'espressione di POSTN è correlata in maniera statisticamente significativa con l'invasione linfonodale.

Per quanto riguarda gli studi in vitro, contrariamente a quanto atteso (anche se i dati riportati in letteratura ad oggi sono limitati e contraddittori) nessuna delle linee cellulari inizialmente selezionate per l'esperimento ha mostrato di esprimere la POSTN. Pertanto abbiamo dovuto immaginare di creare un modello sperimentale transfettando le cellule con il gene che codifica per la proteina.

Presentazioni a congressi

Ricci F.-Rubagotti A.-Tomasello L.-Carmignani G.-Introini C.-Barboro P.-Balbi C.-Boccardo F.
Prognostic Value of Nuclear Matrix Proteins Expression in Localized Prostate Cancer (Pca).
XII Congresso Nazionale AIOM, Roma 6-8 Novembre 2010

Attività previste e risultati attesi nel 2011

Nel corso del 2011 è previsto l'arricchimento ed il completamento della casistica e il completamento delle analisi statistiche. I risultati consentiranno di valutare la eventuale associazione dell'IRS con il rischio di ricaduta biochimica e di morte. I dati ottenuti saranno correlati con i parametri anatomico-clinici e con i dati dell'espressione delle proteine della matrice nucleare.

Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

Per quanto riguarda gli esperimenti in vitro, la creazione di una linea cellulare ormonosensibile che esprima il gene della periostina verrà ottenuta mediante tecniche di clonaggio e trasfezione genica di tipo transiente. Una volta ottenuta l'espressione del gene di interesse, verranno studiati i livelli di espressione genica e proteica di POSTN valutando l'effetto modulativo di androgeni (diidrotosterone), antiandrogeni (bicalutamide) e fattori di crescita, da soli o in combinazione.

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, Linda Zinoli

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

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 EFACT 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
- 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,

Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

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.

Risultati e prodotti 2010

Nel corso del 2010 abbiamo proseguito le collaborazioni nell'ambito del Gruppo collaborativo per lo studio degli inibitori dell'aromatasi in fase adiuvante (AIOG). L'AIOG è un gruppo internazionale cui afferiscono tutti principal investigators degli studi di adiuvante con inibitori dell'aromatasi, che ha lo scopo di studiare l'efficacia terapeutica a lungo termine di questi farmaci attraverso metanalisi degli studi pubblicati.

Abbiamo inoltre formulato un protocollo di studio osservazionale per proseguire il follow-up delle pazienti a suo tempo arruolate nello studio multicentrico ITA, un trial inizialmente sponsorizzato da Astra Zeneca, allo scopo di verificare i risultati a lungo termine di questo studio di "switching" che rappresenta uno dei primi studi proposti a livello internazionale, in particolar modo per quanto riguarda l'effetto dello switching sulla sopravvivenza globale..

I risultati preliminari ottenuti dal nostro e dagli altri gruppi di ricerca coinvolti nell'AIOG, ci hanno motivato ad esplorare ulteriormente le potenzialità di questo "approccio" applicandolo alle pazienti attualmente in trattamento adiuvante con inibitori dell'aromatasi non steroidei, una popolazione di pazienti di dimensioni sempre maggiori, dal momento che il trattamento up-front con inibitori non steroidei, ha pressoché soppiantato il trattamento con antiestrogeni.

Nel 2009 abbiamo pertanto disegnato un nuovo trial multicentrico, lo studio DOUBLE (doppio inibitore), 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. Il protocollo è stato emendato nel novembre 2009, prevedendo anche una fase di registrazione delle pazienti che non hanno ancora completato i primi 2-3 anni di trattamento con inibitori non steroidei, ricalcolando il campione necessario (3240 pazienti) e inserendo la valutazione della qualità della vita, mediante la somministrazione di questionari FACT/ES (obbligatoria) e la valutazione della mineralometria ossea mediante DEXA (facoltativa). Parte integrante dello studio è la raccolta di campioni biologici (sangue) e tissutali per eventuali studi di genomica e proteomica in grado di potere caratterizzare meglio i fenomeni molecolari che sono alla base della resistenza agli inibitori dell'aromatasi nonché le pazienti che si possono giovare maggiormente dell'uso sequenziale di inibitori dell'aromatasi

Nel corso del 2010 abbiamo formalizzato il protocollo, che è stato approvato dal CE dell'IST che funge da Centro coordinatore, provveduto ad arruolare 90 Centri, che abbiamo registrato nel sito del Ministero della Salute, fornito ai Centri la documentazione necessaria per attivare a loro volta le pratiche autorizzative presso i rispettivi enti. Al 31 dicembre 2010 risultano attivati 28 dei 43 Centri che hanno ottenuto parere favorevole dai rispettivi CCEE e sono state randomizzate 27 pazienti.

Attività previste e risultati attesi nel 2011

Nel 2011 verrà attivato e completato lo studio osservazionale relativo al Trial ITA. I dati così raccolti dovrebbero consentire di valutare gli effetti a lungo termine dello switching da antiestrogeno ad inibitore dell'aromatasi, sia relativamente all'efficacia sia relativamente alle sequele. Tra l'altro l'aggiornamento del Trial ITA consentirà di proseguire la collaborazione con l'AIOG e con L'Early Breast Cancer Collaborative Group.

Verrà inoltre proseguito il reclutamento delle pazienti nello studio DOUBLE e probabilmente a fine anno, sarà eseguita la prima analisi ad interim relativamente alla tossicità, sicurezza del trattamento e compliance delle pazienti allo switching. Verrà inoltre completata l'attivazione dei centri che hanno aderito formalmente allo studio e reclutati nuovi Centri.

Verrà infine valutata la possibilità di attivare lo studio a livello internazionale attraverso la collaborazione con il BIG (Breast International Group) con il quale sono stati avviati contatti preliminari.