

## s.s. Sviluppo di terapie innovative

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

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

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

*Responsabile scientifico:* Lucia Del Mastro

*Anno di inizio:* 2009

*Durata:* 36 mesi

*Parole chiave:* trastuzumab; carcinoma mammario; herceptin

*Altre strutture IST partecipanti:* s.c. Oncologia medica A (A. Levaggi, S. Giraudi, S. Pastorino, A. Abate); s.c. Anatomia e citoistologia patologica (M. Truini, F. Carli); s.c. Genetica ed epigenetica dei tumori (M.O. Vannozzi, M. Romani)

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

*Tipologia progetto:* clinico epidemiologica sperimentale

*Area di interesse:* terapeutica/quality of life

#### *Background*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

- identificazione dello stato di amplificazione di HER2 nel DNA tumorale circolante.

### *Impatto assistenziale certo o potenziale*

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

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

### *Risultati e prodotti 2010*

Nel corso del 2010 è proseguita la valutazione della presenza delle peptidasi ADAM-10, ADAM-17 e la valutazione dell'espressione di IGF-1R e IGF binding protein. Al fine di ampliare la casistica è stata stabilita collaborazione con altri centri oncologici, disponibili ad inviare i campioni tumorali per la valutazione centralizzata presso il nostro centro dei marcatori sopra descritti.

Per quanto riguarda l'identificazione dello stato di amplificazione di HER2 nel DNA tumorale circolante, sono stati raccolti i campioni di 15 pazienti HER2 positivi con tumore localmente avanzato o metastatico. I dati preliminari hanno evidenziato una correlazione tra lo stato di amplificazione di HER2 su DNA circolante e la risposta al trattamento antitumorale con chemioterapia e Trastuzumab.

Sono stati pubblicati i dati relativi all'attività in termini di risposte complete patologiche di uno schema di chemioterapia basato sulla somministrazione di Trastuzumab in combinazione con taxolo e non con antracicline. In considerazione del risultato ottenuto (90% di risposte complete patologiche), è stato attivato studio di fase II, multicentrico, avente come sponsor l'IST per la conferma dell'elevata attività dello schema utilizzato.

### *Pubblicazioni*

Azim Jr H.-Del Mastro L.-Scarfone G.-Peccatori F.

Treatment of breast cancer during pregnancy: regimen selection, pregnancy monitoring and more...

Breast Epub Nov 24, 2010

Banelli B.-Casciano I.-Di Vinci A.-Gatteschi B.-Levaggi A.-Carli F.-Bighin C.-Salvi S.-Allemanni G.-Ghiorzo P.-Pronzato P.- Venturini M.-Romani M.-Del Mastro L.

Pathological and molecular characteristics distinguishing contralateral metastatic from new primary breast cancer.

Ann. Oncol. 21:1237/1242, 2010

Bighin C.-Del Mastro L.-Canavese G.-Carli F.-Taveggia P.-Levaggi A.-Giraudi S.-Pronzato P.

Use in current clinical practice of 70 gene signature in early breast cancer. Letter.

Int. J. Cancer 127:2736/2737, 2010

Bighin C.-Lunardi G.-Del Mastro L.-Marroni P.-Taveggia P.-Levaggi A.-Giraudi S.-Pronzato P.

Estrone sulphate, FSH, and testosterone levels in two male breast cancer patients treated with aromatase inhibitors.

Oncologist 15:1270/1272, 2010

Del Mastro L.-Bighin C.-Bini G.-Giraudi S.-Taveggia P.-Levaggi A.- Canavese G.-Rescinito G.-Pronzato P.

Trastuzumab before breast surgery: is concurrent administration with anthracycline containing chemotherapy necessary? Letter.

Ann. Oncol. 21(6):1376/1377, 2010

Del Mastro L.-Levaggi A.-Giraudi S.-Pronzato P.

Luteinising hormone releasing hormone agonists (LH/RHa) in premenopausal early breast cancer patients: current role and future perspectives.

Cancer Treat. Rev. Epub Aug 17, 2010

Gascon P.-Pirker R.-Del Mastro L.-Durrwell L.

Effects of CERA (continuous erythropoietin receptor activator) in patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC) receiving chemotherapy: results of a phase II study.

Ann. Oncol. 21:2029/2039, 2010

Venturini M.-Bighin C.-Puglisi F.-Olmeo N.-Aitini E.-Colucci G.- Garrone O.-Paccagnella A.-Marini G.-Crino' L.-Mansutti M.-Baconnet B.-Barbato A.-Del Mastro L.

A multicentre phase II study of non pegylated liposomal doxorubicin in combination with trastuzumab and docetaxel as first line therapy in metastatic breast cancer.

Breast 19:333/338, 2010

### *Attività previste e risultati attesi nel 2011*

Risultati finali della valutazione dell'espressione di ADAM7, ADAM10, IGF1R e IGF1BP2. Proseguire raccolta dei campioni per valutare stato di amplificazione di HER2 su DNA tumorale circolante, polimorfismi dei geni FcgammaR II e III e reazione ADCC, sino a raggiungere un numero di campioni pari a 25. Correlazione preliminare con i risultati clinici ottenuti in termini di risposte patologiche, risposte cliniche, tempo libero da progressione. Inserimento dei primi 20 pazienti nello studio di fase II atto a valutare l'attività in termini di risposte complete patologiche di schema a base di chemioterapia + Trastuzumab non utilizzato in combinazione con antracicline. Attivazione di studio di fase III volto a

# Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

valutare il beneficio in fase adiuvante dell'aggiunta del nuovo farmaco, Pertuzumab, al trattamento standard con chemioterapia + Trastuzumab.

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

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

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

*Responsabile scientifico:* Lucia Del Mastro

*Anno di inizio:* 2009

*Durata:* 36 mesi

*Parole chiave:* carcinoma mammario; fertilità; gravidanza

*Altre strutture IST partecipanti:* s.c. Oncologia medica A (C. Bighin, A. Levaggi, S. Giraudi, A. Abate, S. Pastorino); s.s. Senologia chirurgica avanzata (G. Canavese, C. Vecchio, A. Catturich); s.c. Diagnostica per immagini ed interventistica oncologica (C. Neumaier, G. Rescinito); s.c. Senologia diagnostica (F. Monetti)

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

*Tipologia progetto:* gestionale

*Area di interesse:* terapeutica/quality of life

*Soggetti cofinanziatori:* Fondazione Rotary, Genova; Regione Liguria

### *Background*

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

1. Diagnosi di carcinoma mammario durante gravidanza.

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Attuazione di protocolli di ricerca per il miglioramento delle conoscenze delle 2 situazioni cliniche oggetto di questo progetto. In particolare per la problematica del carcinoma mammario durante gravidanza il progetto ha l'obiettivo di: registrare tutti i casi afferenti, raccogliere tutte le informazioni clinicamente importanti per stabilire prognosi delle

## Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

pazienti, effetti dei trattamenti sul feto, effetti a lungo termine dell'esposizione durante la vita intrauterina a farmaci antiplastici. Per la problematica della preservazione della fertilità il progetto ha l'obiettivo di: stabilire protocollo di criopreservazione degli ovociti, valutare l'effetto gonadotossico dei diversi farmaci antiplastici, stabilire la reale incidenza di gravidanze dopo diagnosi di carcinoma mammario, valutare l'impatto della gravidanza sulla prognosi

### *Impatto assistenziale certo o potenziale*

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

### *Risultati e prodotti 2010*

Stesura da parte dell'unità funzionale delle raccomandazioni per la corretta gestione dei carcinomi mammari insorti in gravidanza. È stato creato sito web (<http://clinicaltrials.istge.it/ist/prefer>) in cui è possibile accedere alle raccomandazioni ed in cui sarà effettuata la raccolta elettronica dei dati, relativi ai casi di carcinoma mammario insorto in gravidanza. L'unità funzionale ha gestito 2 casi di carcinoma mammario insorto in gravidanza (il numero totale di casi/anno previsti in Liguria è pari a 2).

Le tecniche disponibili per la preservazione della fertilità sono state proposte a tutte le donne di età inferiore a 40 anni, candidate a ricevere chemioterapie e afferite all'IST a partire dal marzo 2010. In totale sono state valutate 16 pazienti, di cui 13 hanno accettato di sottoporsi a tecniche di preservazione della fertilità.

È stata effettuata misurazione dei livelli di ormone antimülleriano (AMH) prima e dopo chemioterapia per carcinoma mammario in 60 pazienti per valutare la correlazione con la ripresa dell'attività mestruale dopo chemioterapia e valutare il potenziale impatto della chemioterapia sulla riserva ovarica. I risultati sono in fase di valutazione.

I risultati dello studio di fase III basato sull'utilizzo di LH-RH analoghi somministrati prima e durante chemioterapia allo scopo di ridurre la tossicità gonadica della chemioterapia stessa sono stati presentati al congresso internazionale ASCO. Lo studio è in fase di pubblicazione.

### *Pubblicazioni*

Azim Jr H.-Del Mastro L.-Scarfone G.-Peccatori F.

Treatment of breast cancer during pregnancy: regimen selection, pregnancy monitoring and more...

Breast Epub Nov 24, 2010

Banelli B.-Casciano I.-Di Vinci A.-Gatteschi B.-Levaggi A.-Carli F.-Bighin C.-Salvi S.-Allemanni G.-Ghiorzo P.-Pronzato P.-Venturini M.-Romani M.-Del Mastro L.

Pathological and molecular characteristics distinguishing contralateral metastatic from new primary breast cancer.

Ann. Oncol. 21:1237/1242, 2010

Bighin C.-Del Mastro L.-Canavese G.-Carli F.-Taveggia P.-Levaggi A.-Giraudi S.-Pronzato P.

Use in current clinical practice of 70 gene signature in early breast cancer. Letter.

Int. J. Cancer 127:2736/2737, 2010

Bighin C.-Lunardi G.-Del Mastro L.-Marroni P.-Taveggia P.-Levaggi A.-Giraudi S.-Pronzato P.

Estrone sulphate, FSH, and testosterone levels in two male breast cancer patients treated with aromatase inhibitors.

Oncologist 15:1270/1272, 2010

Del Mastro L.-Bighin C.-Bini G.-Giraudi S.-Taveggia P.-Levaggi A.-Canavese G.-Rescinito G.-Pronzato P.

Trastuzumab before breast surgery: is concurrent administration with anthracycline containing chemotherapy necessary? Letter.

Ann. Oncol. 21(6):1376/1377, 2010

Del Mastro L.-Levaggi A.-Giraudi S.-Pronzato P.

Luteinising hormone releasing hormone agonists (LH/RHa) in premenopausal early breast cancer patients: current role and future perspectives.

Cancer Treat. Rev. Epub Aug 17, 2010

Gascon P.-Pirker R.-Del Mastro L.-Durrwell L.

Effects of CERA (continuous erythropoietin receptor activator) in patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC) receiving chemotherapy: results of a phase II study.

Ann. Oncol. 21:2029/2039, 2010

Venturini M.-Bighin C.-Puglisi F.-Olmeo N.-Aitini E.-Colucci G.-Garrone O.-Paccagnella A.-Marini G.-Crino' L.-Mansutti M.-Baconnet B.-Barbato A.-Del Mastro L.

A multicentre phase II study of non pegylated liposomal doxorubicin in combination with trastuzumab and docetaxel as first line therapy in metastatic breast cancer.

Breast 19:333/338, 2010

## Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

### *Attività previste e risultati attesi nel 2011*

Proseguire l'attività dell'unità funzionale in termini di gestione dei casi di carcinoma mammario in gravidanza e dei casi candidati a ricevere chemioterapia e desiderosi di preservare la fertilità. Ultimare il sito web con possibilità di inserimento dei casi a livello nazionale.