ANIMALI E UOMO ALLEATI CONTRO IL CANCRO: ATTUALITA' E NUOVE PROSPETTIVE

I tumori in medicina comparata: oncogenesi spontanea umana ed animale

Dr. ssa Roberta Sarmiento

U.O. Oncologia

San Filippo Neri, Roma

TUMORI DELLA MAMMELLA

ASSOCIAZIONE CULTURALE GIUSEPPE DOSSETTI

Camera dei Deputati, Palazzo Marini

Roma, 21 marzo 2013

CONTENUTI

EPIDEMIOLOGIA

INCIDENZA

FATTORI DI RISCHIO (AMBIENTALI, DIETETICI, ENDOCRINI, GENETICI)

TERAPIA

TUMORI EREDITARI

- Circa il 14% dei tumori mammari: mutazioni dei geni BRCA 1-2 trasmessi in modo autosomico dominante
- I soggetti ereditano una mutazione germinale → nascono con una copia mutata del gene → ereditano la predisposizione a sviluppare il tumore
- Non sviluppano il tumore fino a quando non si verifichi una mutazione a carico della copia non mutata (per sopprimere la funzione del gene)
- Donne portatrici della mutazione di BRCA 1/2 : rischio di sviluppare il tumore della mammella nell'87% dei casi, contro il 10% delle donne non portatrici della mutazione.
- Il rischio è maggiore in età premenopausale (più della metà delle donne portatrici della mutazione, sviluppa un tumore prima dei 50 anni; età media: 41 anni).

ONCOGENI E GENI ONCOSOPPRESSORI

Promozione di neoplasia (nell'ambito di sindromi familiari):

Geni con mutazioni ad "alta penetranza "

- P53 (sindrome di Li-Fraumeni: mammella, sarcomi, tumore adrenocorticale, leucemia acuta, tumore della prostata)
- PTEN (sindrome di Cowden: mammella, amartomi benigni, malattia fibrocistica della mammella, tumore dell'endometrio e della tiroide)
- BRCA 1
- BRCA 2
- LKB1 (sindrome di Peutz-Jeghers: polipi del piccolo intestino, pigmentazione mucocutanea, tumore della mammella, ovaio, cervice uterina, testicolo, colon)
- CDH1 (tumore ereditario dello stomaco, mammella, polmone, ghiandole salivari, colon)

Geni con mutazioni a "penetranza moderata "

- ATM (atassia-telangectasica, tumore mammella, ovaio, linfomi, leucemie)
- CHECK2 (tumore della mammella)

ONCOGENI E GENI ONCOSOPPRESSORI

Progressione neoplastica

- Alterazioni genetiche:
- amplificazione (c-Erb B2, c-Myc..)
- Mutazione, delezione (p53, E-caderine,..)
- Alterazioni di proteine correlate:
- Iperespressione: EGFR, cicline E, aromatasi, …
- Ridotta espressione: PTEN, Bax, …

Test di suscettibilità genetico

- positivo: sono state identificate una o più specifiche mutazioni (accertamenti diagnostici estesi ai familiari)
- Negativo: non c'è mutazione (che non corrisponde a rischio 0 di sviluppare il tumore!)

Benefici

- Individuazione di familiari a rischio
- Adeguato programma di controllo medico per favorire la diagnosi precoce
- Conoscenza della possibilità di trasmissione delle mutazioni alla progenie e identificazione dei figli portatori di mutazioni ad alto rischio
- Eventuali indicazioni a interventi di profilassi.

BRCA 1

- Identificato nel 1990 e isolato nel 1994: (17q21): lo studio BCLC ha dimostrato che BRCA1 è responsabile del 45% delle famiglie con elevata incidenza di tumore della mammella; tale percentuale aumenta fino al 90% se si considerano le famiglie in cui si osserva anche un aumentato rischio di tumore ovarico.
- Sono state identificate centinaia di mutazioni di BRCA 1: alcune dette “private” identificate in singole famiglie, altre osservate in definiti gruppi etnici (ebrei Ashkenazi, 1%, mutazione esone 188delAG).

BRCA 2

- Braccio lungo cromosoma 13 (q12-13)
- Mutazione di BRCA 2 nel 70% di tutte le famiglie con suscettibilità a tumore della mammella non associato a BRCA 1.
- Uomini con mutazione BRCA 2: rischio di tumore della mammella del 5% (200 volte superiore alla popolazione senza la mutazione).

2007 ACS GUIDELINES

- 30 anni: RMN –RX MX annuale (donne con test positivo per BRCA 1-2 mutati o donne non sottoposte al test, ma con un familiare con BRCA mutato).
- Interventi terapeutici: chirurgia profilattica (mastectomia bilaterale, salpingo-ovariectomia), chemioprevenzione (SERMs: tamoxifen e raloxifene)
- Sorveglianza intensificata (RMN-RX MX annuali ed eco pelvica TV semestrale)

TERAPIA

TERAPIA ADIUVANTE

- Somministrazione di un trattamento antitumorale per via sistemica, dopo che la terapia chirurgica ha ottenuto la radicalità sul tumore primitivo

- Inibizione della progressione di micrometastasi (potenzialmente presenti alla diagnosi iniziale) e conseguente riduzione del rischio di morte correlato alla malattia di base

La chemioterapia

- Trattamenti con efficacia standard: A/EC x 4 cicli, CMF x 6 cicli
- Trattamenti con efficacia superiore:
- CA 60(E 100)F, FA30(E60)C x 6 cicli;
- A75/E100 x 4 cicli→CMF x3-4

Fattori predittivi di risposta alle antracicline (I)

- Amplificazioni del gene topo II α
- Overespressione della proteina Topo II

Di Leo A, ASCO 2008

Fattori predittivi di risposta alle antracicline (II)

- Topo II α-gene: target degli inibitori di Topo II (antracicline), localizzato sul cromosoma 17 q12-q12 (vicino al gene HER/2-neu).
- Studi preclinici: aberrazioni (mutazioni o delezioni) di Topo II α -gene sono più frequenti in tumori HER 2/ neu amplificati: rispettivamente 35 e 25%
- BCIRG trial 006: Co-amplificazione di Topo II gene e HER2/neu→maggiore sensibilità alle antracicline.
- Amplificazione di HER2/neu-non amplificazione di Topo II→minore efficacia delle antracicline

Terapia endocrina

Indicazioni:
OXFORD OVERVIEW (EBCCTG)
(endocrinoterapia)

- E' raccomandata per tutte le pazienti con tumori che esprimono i recettori ormonali, indipendentemente dall'età, dallo stato menopausale, dallo stato dei linfonodi ascellari, dalle dimensioni del tumore primitivo

- Il tamoxifen è il farmaco di prima scelta in premenopausa

- 5 anni di terapia adiuvante con tamoxifen sono superiori a 1 o 2 anni di trattamento, con riduzione del rischio di recidiva del 43% vs 18% vs 25%, rispettivamente

Tamoxifen (Nolvadex®)

- Derivato non steroideo difeniletilenico
- Inibisce competitivamente il legame dell'estradiolo col suo recettore
- Possiede anche una attività citocida, bloccando le cellule nella fase G1 del ciclo cellulare, impedendo così l'entrata nella fase S

Tamoxifen

- Riduzione del rischio di tumore controlaterale di circa il 50%
- Riduzione del rischio relativo annuale di recidiva di circa il 40%
- Non ci sono vantaggi a prolungare la terapia con tamoxifen a 10 anni, mentre aumentano gli effetti collaterali
- L'aggiunta sequenziale di tamoxifen alla chemioterapia può migliorare i risultati in pazienti con recettori ormonali positivi, rispetto alla sola chemioterapia

CYP2D6

- CYP2D6: enzima microsomiale che catalizza la generazione di endoxifen (N-desmethyl 4-hydroxy-tamoxifen), il maggior metabolita attivo del TAM.
- Pazienti con varianti degli alleli di CYP2D6 (4, 5, 10, 41, "poor-metabolizers")→
- Maggior rischio di ricaduta di malattia e di breve intervallo libero da malattia, rispetto alle pazienti portatrici degli alleli funzionali.

Inibitori dell'aromatasi

- L'aromatasi è un complesso enzimatico costituito da 2 proteine (emeproteina e flavoproteina)
- Responsabile della sintesi di tutti gli estrogeni (indipendentemente dalla sede della sintesi)
- L'aromatizzazione può essere bloccata con inibitori steroidei e non steroidei

Inibitori dell'aromatasi

Steroidei.

Aminoglutemide e piridoglutemide (I generazione)

Fadrozolo (II generazione)

Anastrozolo, letrozolo (III generazione)

Non steroidei

Testololactone (I generzione)

Formestane (II generazione)

Exemestane (III generazione)

Conclusioni

- Pazienti in postmenopausa→AAIs
- L'uso ottimale (monoterapia, terapia sequenziale, durata della terapia) degli AAIs non è ancora completamente definito
- Terapia up-front e terapia sequenziale→ scelte ragionevoli
- In alcune pazienti potrebbe essere da preferire la modalità up-front (tumori ad alto indice proliferativo, alto numero di N+, pazienti con varianti CYP2D6 che conferiscono un fenotipo a prognosi sfavorevole)

CYP19A1

- CYP19A1 codifica l'enzima aromatasi
- Il tasso di risposta per i trattamenti di prima linea di pazienti ormonosensibili con tumore metastatico è del 40 % (AAIs di terza generazione);
- Studi di correlazione tra la presenza di alcuni SNP del gene CYP19A1 e l'efficacia e la tossicità (artromialgia) degli AAIs.

NUOVI FARMACI

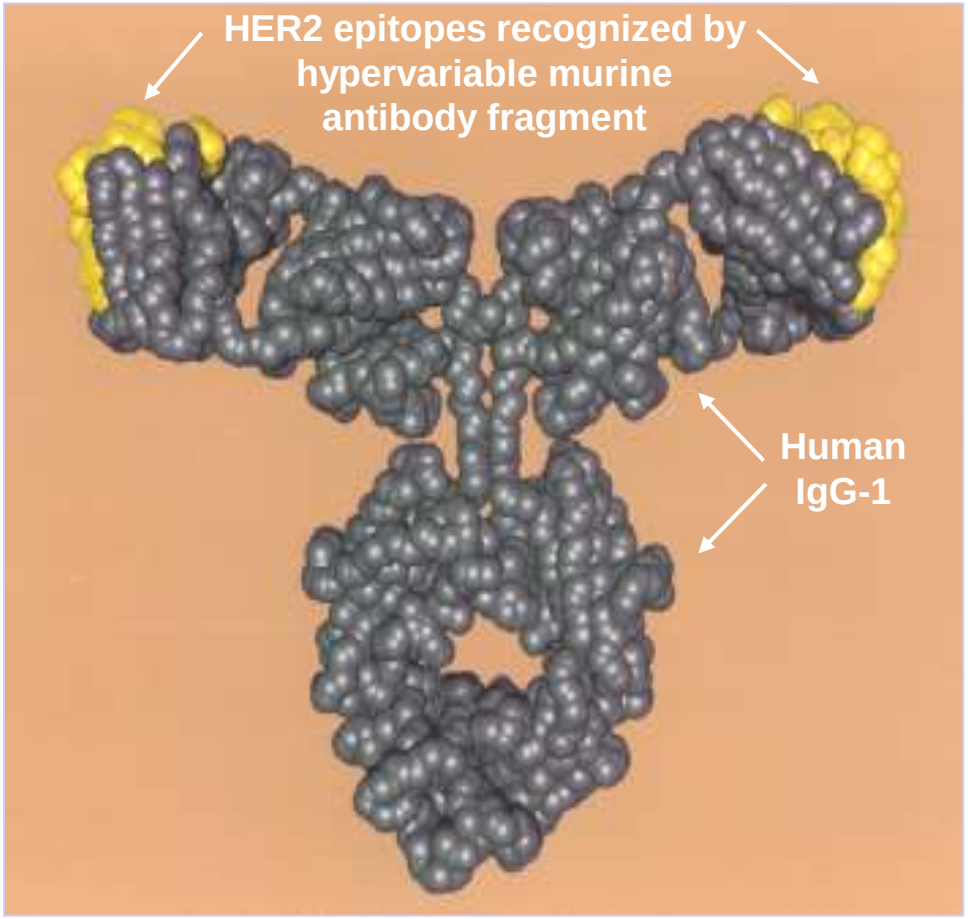
- ANTI-HER 2 (trastuzumab, lapatinib)
- ANTI-VEGF (Bevacizumab, sunitinib)
- ANTI-mTOR (afinitor)
- PARP inibitori (TNB)

Prospettive future

- Caratterizzazione molecolare della neoplasia
- Terapie personalizzate “targeted”
- Sviluppo di biomarcatori predittivi di risposta ai trattamenti antitumorali
- Analisi di polimorfismi genici

Grazie

TRASTUZUMAB: anticorpo monoclonale umanizzato anti-HER 2



- Target: proteina HER2
- Alta affinità e specificità
- 95% umano, 5% murino
  - Ridotto potenziale di immunogenicità

Trastuzumab: HERCEPTIN®

- Anticorpo murino umanizzato anti-HER2
- Alta affinità e specificità per il dominio extracellulare del recettore c-ERB-B2
- Meccanismo d'azione: blocca la trasduzione del segnale e la conseguente proliferazione della cellula neoplastica
- Attivo nella neoplasia mammaria quando è iperespresso il recettore e/o amplificato l' oncogene HER2 (25-30% dei casi) .

HERA TRIAL

- Il trastuzumab migliora in maniera significativa la sopravvivenza libera da malattia (HR 0.5), con un vantaggio assoluto dell' 8.5% a 2 anni

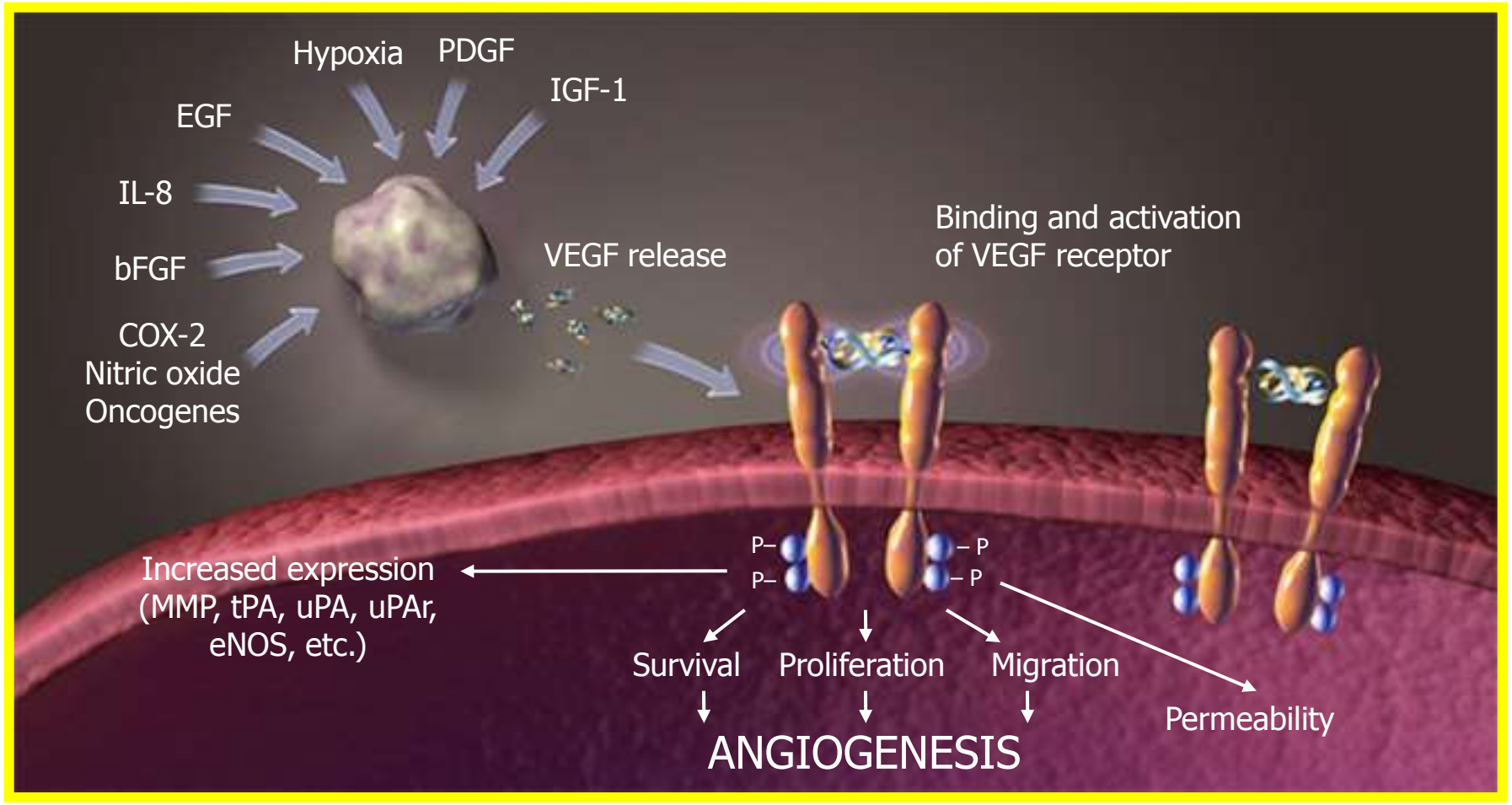
- Aggiornamento follow up a 2 anni:

  il vantaggio si osserva anche in termini di sopravvivenza globale (HR 0.64, $p<0.0001$)

C-erbB-2 (HER2/neu)

- Codifica per una glicoproteina di membrana (ERB-B2)
- strutturalmente omologo al recettore per l'epidermal growth factor (c-erb-B1)
- Possiede attività tirosinochinasica
- E' amplificato in una percentuale variabile tra il 20 e il 30% dei carcinomi mammari.

VEGF



IGF = insulin-like growth factor; PDGF = platelet-derived growth factor

TNBC

(BASAL) CANCER
(ER-, PgR-, HER2-)

Triple negative breast (basal) cancer

- Categoria di neoplasie della mammella molto eterogenea (circa il 10-15% di tutti i tumori mammari)
- Incidenza nelle donne più giovani (<50 anni) e maggiormente tra le afro-americane
- La maggioranza presenta un alto grado (G3) con tendenza alla diffusione metastatica (ematica) viscerale
- Perdita di responsività alla terapia endocrina e alla terapia anti-HER2
- Il 60% esprime il recettore per l'EGFR; l'amplificazione di tale gene è presente nel 25% dei casi
- Unica opzione terapeutica: chemioterapia
- TNBC-fenotipo "basal-like"
- TNBC-BRCA1 mutant breast cancer→maggiore sensibilità ad agenti che inducono un danno al DNA (DNA damaging) (platino e suoi derivati)

TNBC: quali farmaci?

- Sono ancora indicate, alla luce delle attuali conoscenze, schemi contenenti antracicline?

- Sono indicati agenti antitumorali "DNA-damaging" (platino e suoi derivati)?

- Sono in corso di studio nuovi agenti biologici "DNA-damaging" (es.: inibitori della polimerasi-PARP)