

LEGA ITALIANA PER LA LOTTA CONTRO I TUMORI

Il Consiglio Direttivo Nazionale LILT, nella seduta del 19 marzo 2015, ha formalmente approvato la documentazione relativa ai lavori della Commissione tecnico-scientifica per la valutazione dei progetti in oggetto – prevista dall’art. 13 del citato bando di ricerca sanitaria 2014 e nominata con deliberazione n. 10 del 17 dicembre scorso dal Presidente Nazionale – si comunica che l’allegato progetto è stato ammesso a finanziamento con importo rimodulato economicamente nella misura del 15% del totale originariamente richiesto. Il totale finanziato, in particolare, risulta pari ad euro 127.500,00.

Il Direttore Generale
Dr. Roberto Noto

Il Presidente
Prof. Francesco Schittulli

RESPONSABILE DEL PROGETTO E ISTITUZIONE PROPONENTE:

NOME E COGNOME	Prof. Antonio Rulli
POSIZIONE	Coordinatore Sezione di Chirurgia Oncologica della Mammella e dei Tessuti Molli Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Biomediche Università degli Studi di Perugia

TITOLO DEL PROGETTO:

Nuove frontiere nella diagnosi e nel trattamento personalizzato del cancro della mammella: la firma genetica

Il trattamento del cancro della mammella ha subito numerose ed importanti rivoluzioni nel corso degli ultimi decenni: la *chirurgia* si è trasformata dal massimo trattamento tollerabile al minimo trattamento efficace, rendendo la cura di questa malattia decisamente meno invalidante; le *campagne di screening mammografico* hanno consentito di anticipare la diagnosi con diretto miglioramento della prognosi ed infine l'uso di *target therapies* ha consentito di affinare i bersagli della terapia adiuvante.

Ma nonostante tali indiscutibili traguardi, ad oggi, il 30 % delle pazienti che affrontano la malattia muore di cancro al seno (1).

Il tumore al seno resta il *big killer* numero uno per il genere femminile. La sua incidenza è in aumento. In Italia ogni anno si ammalano 45 mila donne. Un incremento dovuto all'allungamento dell'età media della popolazione femminile e all'aumento dei fattori rischio.

Anche l'età in cui la malattia si manifesta è cambiata: il 30% circa si diagnostica prima dei 50 anni. Infatti l'incidenza è aumentata del 14% negli ultimi 6 anni che sale al 29% se consideriamo le donne tra 25 e 44 anni.

In Umbria incidono circa 720 nuovi casi/anno con una mortalità che negli ultimi anni è scesa di 6,2 punti in percentuale.

Quali dovranno essere le nuove frontiere nella lotta al cancro della mammella? Dove rivolgere gli sforzi della ricerca? Ancora una volta il trattamento del cancro della mammella si trova di fronte ad un cambiamento cruciale, una rivoluzione copernicana che ribalta il modo di vedere, affrontare e sconfiggere la malattia:

- ottima la scelta della *Regione Umbria* di allargare il target dell'età per lo screening mammografico da 50–69 a 45–74 anni;
- fondamentale l'aggiornamento tecnologico messo in atto dall' *Azienda Ospedaliero Universitaria di Perugia*: mammografi digitali, sistema Osna,...
- concrete le campagne di educazione sanitaria messe in atto anche dalla *Lilt* che hanno visto quest'anno presentarsi, alle visite senologiche gratuite del mese rosa, nel 60% donne con età tra 25 e 40 anni;

Ma tutto ciò potrebbe non essere sufficiente nel ridurre la mortalità di questa grave e frequente malattia se non mettiamo in atto *test di identificazione genica* che ci consentiranno una più adeguata stratificazione del rischio (progressione del tumore e sviluppo di metastasi), un miglioramento della pianificazione terapeutica e dell'outcome clinico, evitando anche ciò che accade ancora oggi, con i criteri clinico patologici standards, e cioè il sottotrattamento di circa il 20% delle donne con carcinoma mammario di grado 1 e l'overtreatment di circa il 15% delle donne con carcinoma di grado 3 (2).

BACKGROUND E RAZIONALE

Oggi sappiamo che il cancro del seno non è una singola malattia eterogenea ma, sulla base di parametri clinici e molecolari, possiamo distinguere almeno tre differenti malattie:

<i>luminal type</i>	<i>RE+, Pg+, erB2-</i>
<i>erbB2 type</i>	<i>RE+, Pg+, erB2+</i>
<i>basal type</i>	<i>Re-, Pg-, erB2-</i>

che presentano comportamento biologico e prognosi differenti. Identificare correttamente il sottotipo molecolare del tumore apre le porte a nuove possibilità terapeutiche sempre più adeguate e mirate per il trattamento dello specifico sottotipo molecolare in questione.

Partendo dal presupposto che nessun cancro della mammella guarisce senza alcuna chirurgia, il coordinamento di questa con le terapie adiuvanti e neoadiuvanti consente di incrementare la percentuale di successo terapeutico. Tramite la valutazione dei parametri clinico-patologici (dimensione del tumore, coinvolgimento linfonodale, stato recettoriale ormonale) si ricavano informazioni di carattere prognostico sulla base delle quali la paziente viene considerata più o meno a rischio di sviluppare metastasi. In base a queste informazioni la paziente verrà candidata al trattamento sistemico adiuvante (3) ***Ciononostante la terapia adiuvante è in grado di ridurre il rischio di ricorrenza solo del 25-30% (4)***.

Quali sono le ragioni dell'insuccesso terapeutico nelle pazienti che recidivano? Sono presumibili almeno due possibilità:

- i parametri clinico- patologici di stratificazione del rischio di ripresa di malattia non sono sufficientemente adeguati all'inquadramento prognostico della paziente;
- le terapie adiuvanti non sono sufficientemente specifiche verso le cellule responsabili della ripresa di malattia.

Il cancro della mammella presenta un comportamento biologico non sempre prevedibile che sottende un patrimonio genetico-mutazionale variegato. Come sappiamo, la carcinogenesi è un processo multistep caratterizzato dall'accumulo di mutazioni che comportano la deregolazione del ciclo cellulare con conseguente crescita incontrollata delle cellule, come "primum movens", e, successivamente, la acquisizione di capacità volte a perpetuare la crescita e garantire la migrazione del clone neoplastico in siti a distanza; in particolare le cellule tumorali acquisiscono progressivamente la possibilità di produrre fattori di crescita ed angiogenetici, di migrare nella matrice extracellulare, di invadere il torrente circolatorio superando la membrana basale e l'endotelio, di sopravvivere in circolo ed infine arrestarsi a livello dell'organo bersaglio ed ivi iniziare un nuovo processo di crescita e mantenimento della massa neoplastica.

A ciascuno di questi step corrisponde una mutazione genetica a carico di un gene specifico, molti dei quali sono oggi noti. Conoscere il dettaglio delle mutazioni di ciascun singolo tumore consente di prevedere il comportamento biologico di quella neoplasia e di stratificare in maniera adeguata il rischio. Oggi non parliamo più di carcinomi duttali o lobulari in base all'istotipo determinato al microscopio, ma parliamo di sottogruppi molecolari determinati dalla conoscenza dell'espressione genica del tumore. Come per ogni organismo vivente, dall'unicellulato all'uomo, anche il destino della cellula tumorale è scritto nel suo DNA; imparare a leggere nelle alterazioni che lo hanno mutato, le informazioni di rilievo clinico, significa "smascherare il nemico" e metterne a nudo i punti deboli.

Oggi sono disponibili test genetici, come Mammaprint ed Oncotype DX, che, analizzando il profilo di espressione di geni coinvolti nel processo di metastatizzazione, ci danno una stratificazione del rischio sulla base delle mutazioni acquisite dal tumore. Già oggi questi test coadiuvano i clinici nella scelta del trattamento adiuvante più adeguato.

Il profilo genetico è di fondamentale importanza anche nella valutazione di parametri già noti come l'espressione di recettori ormonali e di HER2; questi vengono attualmente determinati con metodiche di immunoistochimiche o FISH che ci danno informazione della espressione morfologica del recettore, ma non del loro stato funzionale. In ogni caso, sapere che il recettore è espresso a livello di membrana non è una informazione sufficiente a garantire l'efficacia del farmaco ad esso indirizzato, perché quella proteina potrebbe non essere funzionalmente attiva. Quindi più che la presenza, bisogna accertare l'attivazione funzionale del gene preposto alla sintesi della proteina per avere garanzia della sua funzionalità.

Oltretutto, dal profilo di espressione genica si possono ricavare informazioni aggiuntive che correlano specificamente l'espressione di alcuni geni alla risposta alle singole terapie: per esempio in pazienti HER2 positivi, l'alta espressione di IGF1R correla con la resistenza all'Herceptin, così come l'iperespressione di CCNE1; invece pazienti ER+ con alta espressione di PDGFRA sono resistenti al trattamento con tamoxifene.

L'utilizzo dei test di profilazione genica offre l'opportunità di una più adeguata stratificazione del rischio, un miglioramento della pianificazione terapeutica e dell'outcome clinico, evitando, ciò che accade ad oggi con i criteri clinico- patologici standard e cioè il sottotrattamento di circa il 20% delle donne con carcinoma mammario di grado 1 e l'overtreatment di circa il 15% delle donne con carcinoma mammario di grado 3 (*M.Kauner et alii*).

METODOLOGIA DEL PROGETTO

Con il completamento del sequenziamento del genoma umano la lista dei geni associati a malattie è cresciuta in maniera esponenziale, parallelamente si sono rese disponibili tecnologie di studio del DNA e dell'RNA sempre più efficienti e *cost-effective*. Una delle innovazioni più rilevanti è stata la tecnologia dei *microarrays di cDNA* che ha portato alla classificazione molecolare del carcinoma mammario (*luminal A, luminal B, Erb-B2 enriched, Basal like, Normal like*) la cui utilità è stata validata clinicamente. A ciò va aggiunto che la più recente implementazione della *Next Generation Sequencing* sta portando alla identificazione di un complesso catalogo di geni mutati, aventi significato prognostico, predittivo o di bersaglio molecolare per specifici agenti, che può rappresentare la base di una vera e propria *sequencing based therapeutic road map*.

In questo scenario i carcinomi *luminal* (che rappresentano circa il 65% del totale) si distinguono per una particolare eterogeneità del comportamento biologico con ripresa di malattia in circa il 40-50% e morte in circa il due terzi di queste pazienti dopo 5 anni dalla diagnosi, nonostante quadri anatomopatologici iniziali di apparente bassa aggressività. Proprio per questa categoria diagnostica sono auspicabili dei parametri biomolecolari che, partendo da una stima del rischio di ripresa di malattia, siano in grado di orientare le scelte terapeutiche in maniera più articolata e modellata sulle effettive necessità.

OBIETTIVI DEL PROGETTO

I carcinomi *luminal* (che rappresentano circa il 65% del totale) si distinguono per una particolare eterogeneità del comportamento biologico con ripresa di malattia in circa il 40-50% e morte in circa i due terzi di queste pazienti dopo 5 anni dalla diagnosi, nonostante quadri anatomopatologici iniziali di apparente bassa aggressività.

Proprio per questa categoria diagnostica sono auspicabili dei parametri biomolecolari che, partendo da una stima del rischio di ripresa di malattia, siano in grado di orientare le scelte terapeutiche in maniera più articolata e modellata sulle effettive necessità.

I geni selezionati e validati dal **sequenziamento trascrittoma (RNA-Seq) dei campioni dello studio retrospettivo** potranno essere ricercati e valutati sulle nuove pazienti che dovranno essere trattate per carcinoma mammario. Tutto ciò ci consentirà non solo di disporre di parametri obiettivi ai fini prognostici ma anche per l'impostazione delle terapie adiuvanti.

Infatti, dal profilo di espressione genica, si possono ricavare informazioni aggiuntive che correlano specificamente l'espressione di alcuni geni alla risposta alle singole terapie: per esempio in pazienti HER2 positivi, l'alta espressione di IGF1R correla con la resistenza all'Herceptin, così come

l'iperespressione di CCNE1; invece pazienti ER+ con alta espressione di PDGFRA sono resistenti al trattamento con tamoxifene.

Obiettivo principale:

Sopravvivenza globale

Sopravvivenza libera da malattia

Sub obiettivo:

personalizzazione terapia

Per quanto concerne il problema del **rischio eredo familiare** il Gruppo Multidisciplinare è disponibile, in concerto con gli Specialisti Prevenzione della Regione, per programmare il percorso della donna a rischio nei modi e nei tempi che verranno concordati.