

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI MODENA

AREO
Associazione Ricerca Educazione in Oncologia

Master in Oncologia

I Carcinomi Mammari Triplo Negativi

Pier Franco Conte

Dipartimento di Oncologia, Ematologia e Malattie dell' Apparato Respiratorio

Università di Modena e Reggio Emilia

I carcinomi mammari triplo negativi

- Biologia dei tumori triplo negativi
- Storia naturale dei tumori triplo negativi
- Chemioterapia del carcinoma mammario triplo negativo
- Trattamento di particolari sottogruppi di pazienti
- Nuove opzioni terapeutiche

Parametri Prognostici e Parametri Predittivi

- Parametri Prognostici

forniscono informazioni sugli esiti indipendentemente dalle terapie

- Parametri Predittivi

forniscono informazioni sulla probabilità di benefici (o tossicità) da specifiche terapie

Carcinoma mammario: Fattori prognostici e predittivi

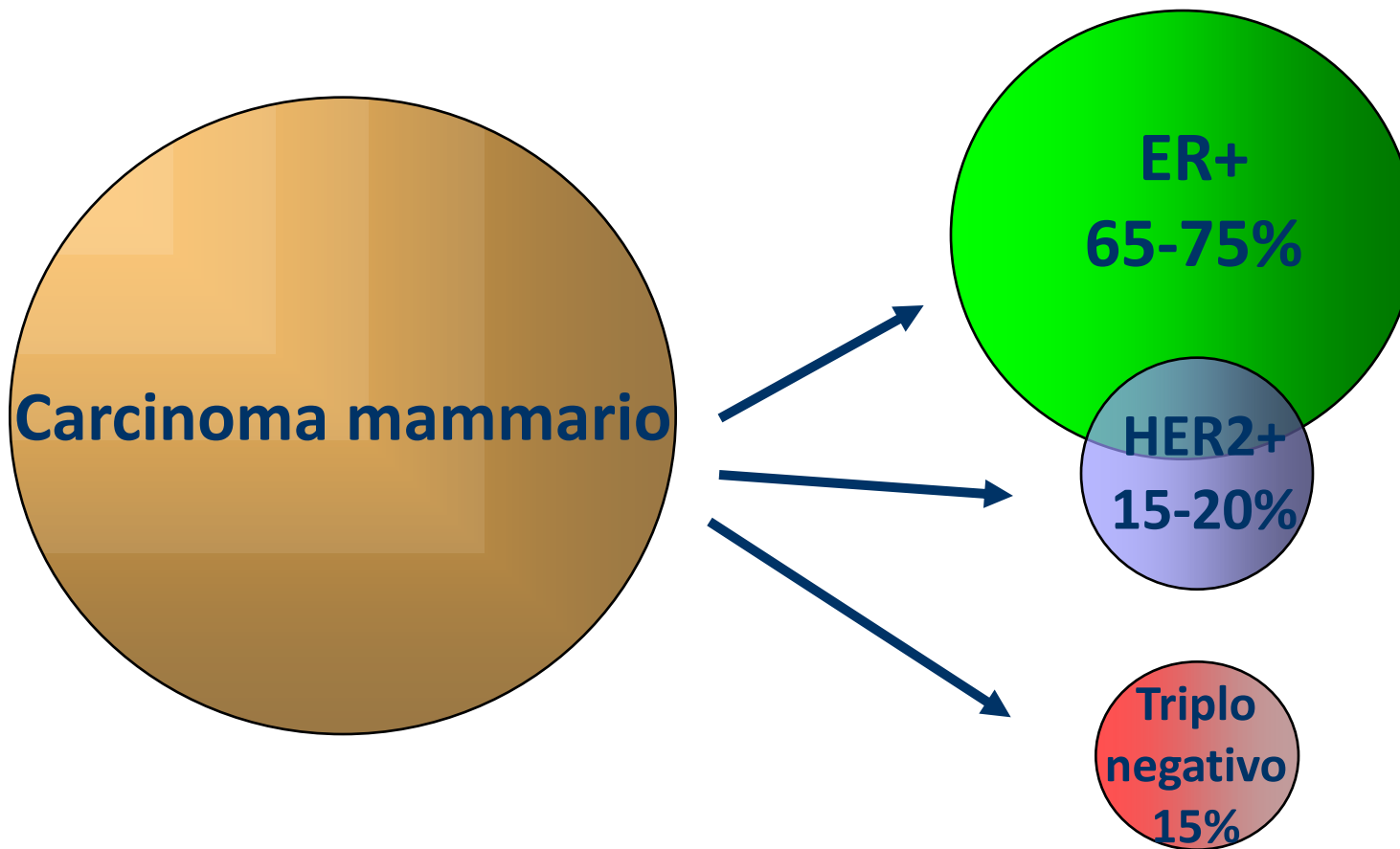
- Parametri Prognostici

- Età/PS
- TNM
- Istologia
- Grado Nucleare
- Recettori ormonali
- Ki-67
- Stato di Her2
- Invasione linfovaskolare
- Profili di espressione genica
- Upa/PAI1
- Cyclina E e D1
- Cathepsin D
- p53
- Bcl-2
- VEGFr

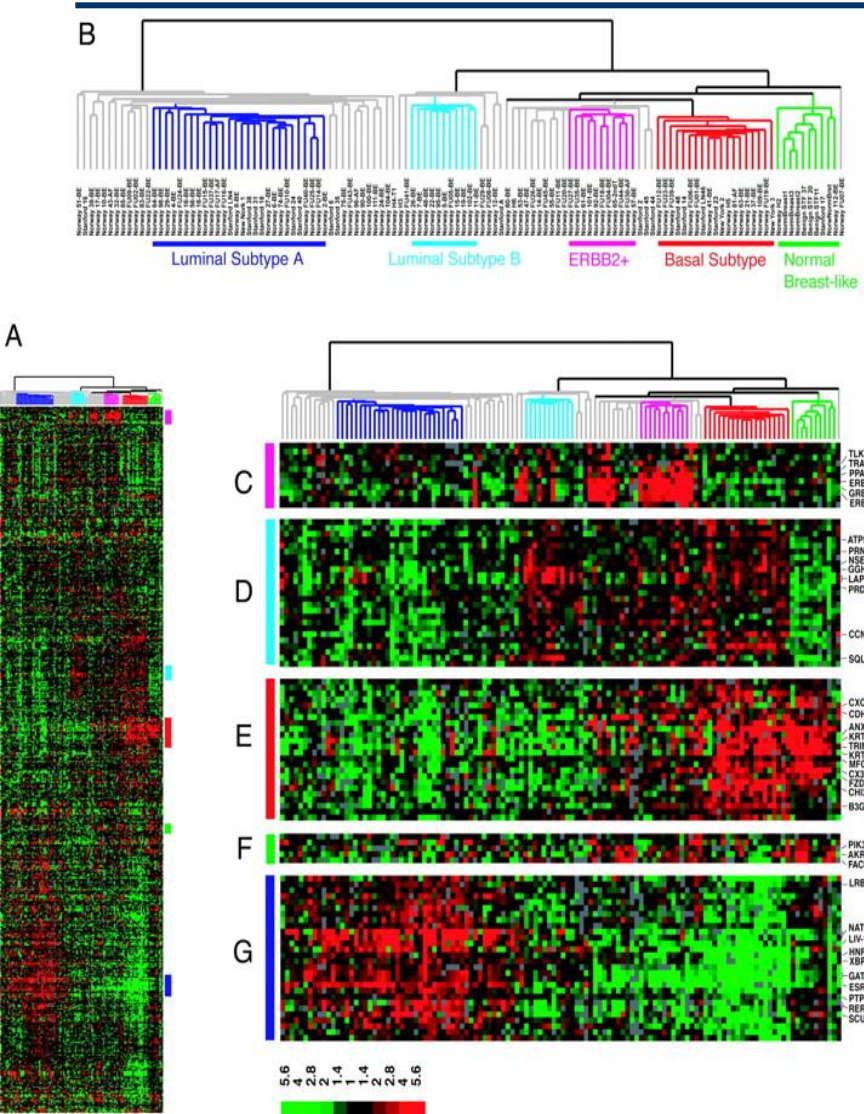
- Parametri Predittivi

- Recettori ormonali
- Stato di Her2
- Profili di espressione genica
- Topoisomerase II α
- Ki 67
- p53
- Espressione di Map Tau
- Mutazioni della β -tubulin
- Polimorfismi genetici
- Biomarcatori serici
(CA 15.3, ECD, N-telopeptide)

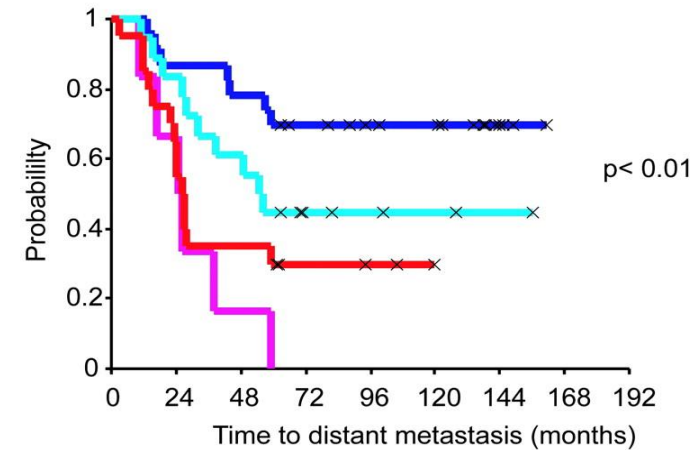
Sottotipi molecolari di carcinoma mammario definiti in IHC



Classificazione molecolare del carcinoma mammario

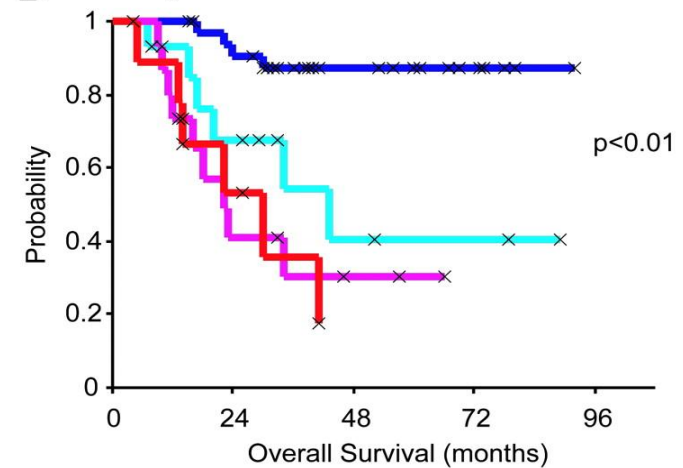


A van't Veer data set



× Censored, Luminal A, Luminal B, Basal, ERBB2+

B Norway/Stanford data set



Carcinoma mammario Basal-like : caratteristiche cliniche e patologiche

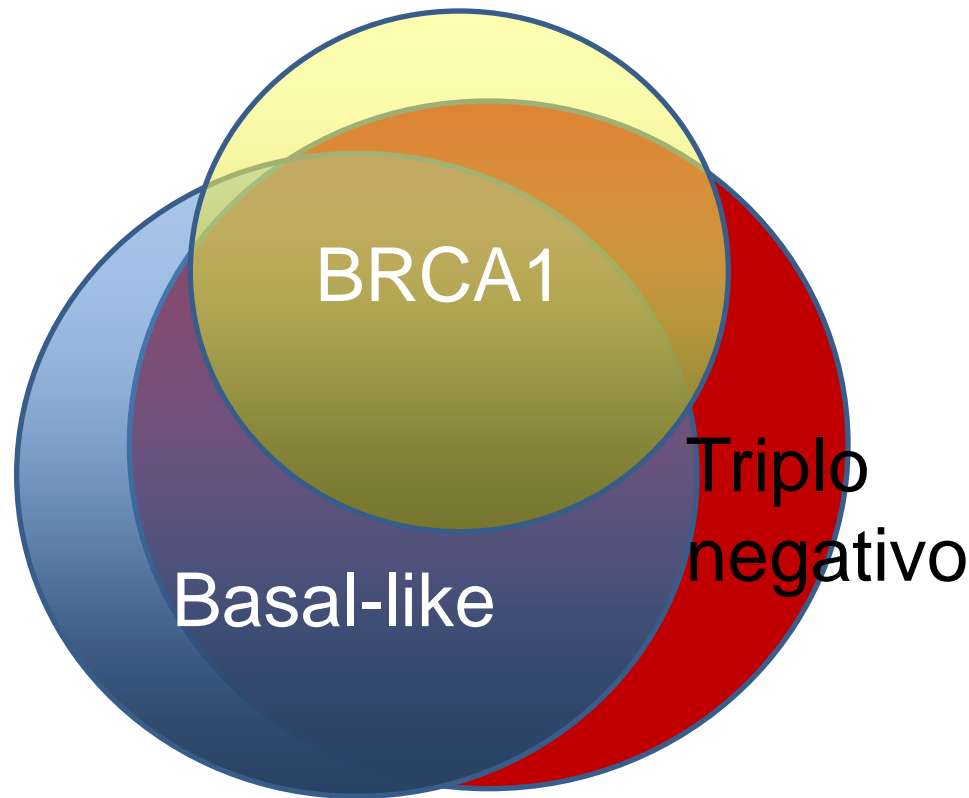
- Caratteristiche cliniche

- Pazienti giovani (47-55 anni)
- Etnia afro-americana
- Carcinomi di intervallo
- Portatrici di mutazioni BRCA-1
- Prevalenza di metastasi cerebrali e polmonari

- Caratteristiche patologiche

- Alto grado, alto indice mitotico
- Pattern espansivo
- Necrosi a carta geografica/Aree di fibrosi centrale
- Infiltrazione linfocitaria dello stroma
- Metaplasia
- Istologie favorevoli (midollare, adenoido-cistico, metaplastico a basso grado)

Il tumore triplo negativo in immunohistochimica non coincide con il profilo genico “basal like”



Solo ~ 80% dei tumori BL hanno un fenotipo TN

70-90% dei tumori TN hanno un profilo di espressione genica BL

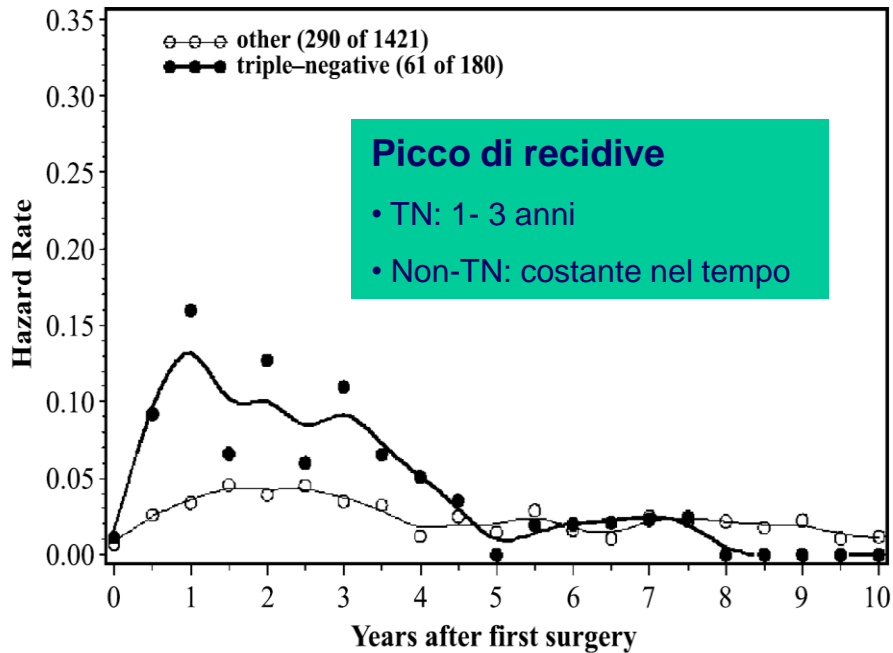
~20% dei tumori non TN hanno un profilo di espressione genica BL

La maggioranza dei portatori di mutazione BRCA1 hanno un tumore BL (o TN)

I carcinomi mammari triplo negativi

- Biologia dei tumori triplo negativi
- Storia naturale dei tumori triplo negativi
- Chemioterapia del carcinoma mammario triplo negativo
- Trattamento di particolari sottogruppi di pazienti
- Nuove opzioni terapeutiche

Rischio annuale di recidiva nei Tumori Triplo Negativi



Dent R et al, Br Cancer Res, 2007

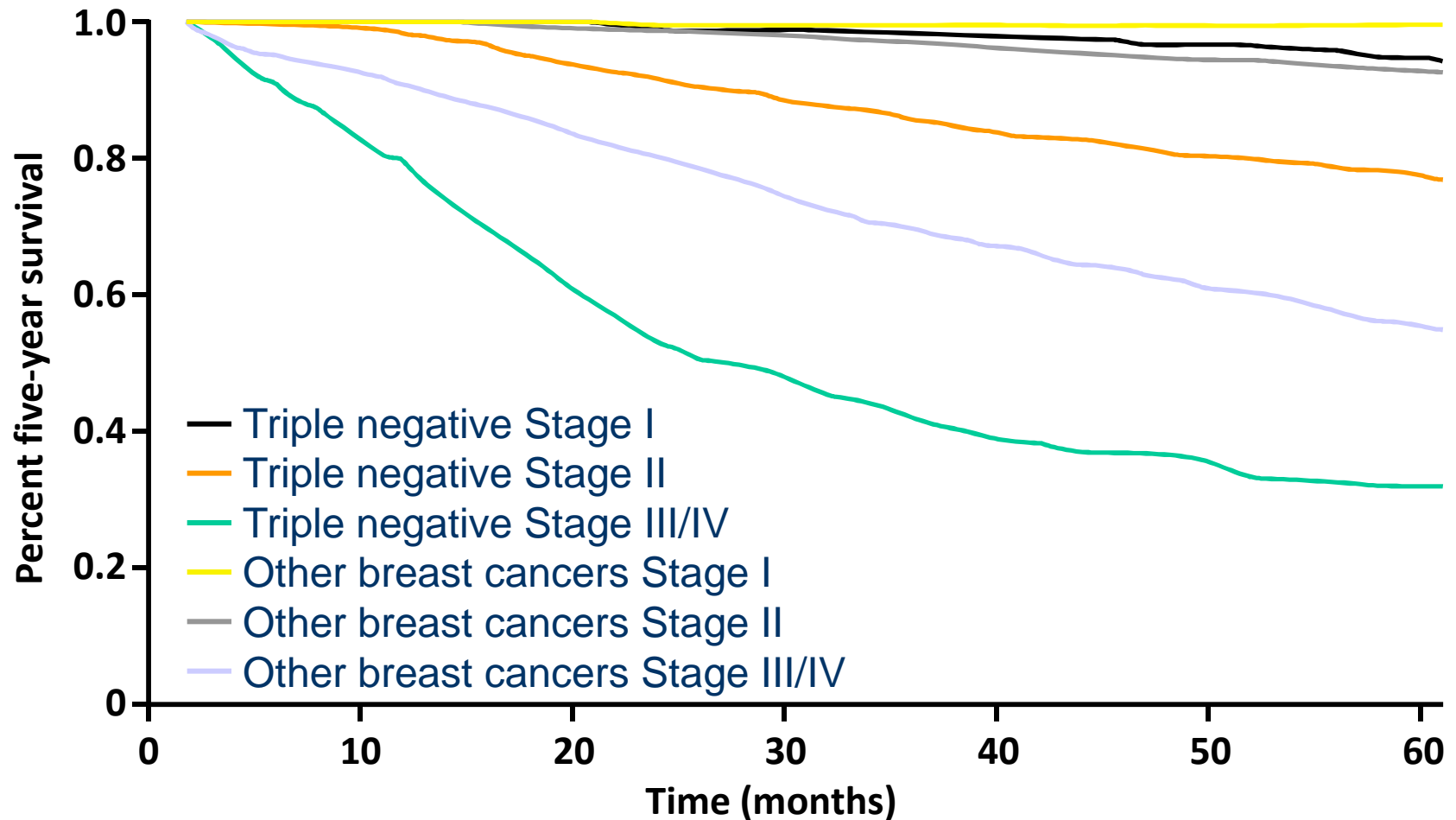
Sede di ripresa di malattia per sottotipo molecolare

	bone	lung	liver	brain	pleura	total
luminal B	26	11	2	1	5	45
luminal A	22	2	4	1	5	34
HER2	14	4	6	3	0	27
normal	4	1	2	1	1	9
basal	5	12	4	8	1	30

P 0.0003

Smid M et al, Cancer Res, 68:3108, 2008

Registro Tumori della California: sopravvivenza del carcinoma mammario triplo-negativo



I carcinomi mammari triplo negativi

- Biologia dei tumori triplo negativi
- Storia naturale dei tumori triplo negativi
- **Chemioterapia del carcinoma mammario triplo negativo**
- Trattamento di particolari sottogruppi di pazienti
- Nuove opzioni terapeutiche

Carcinoma mammario

Efficacia della chemioterapia adiuvante in base allo stato dei recettori ormonali

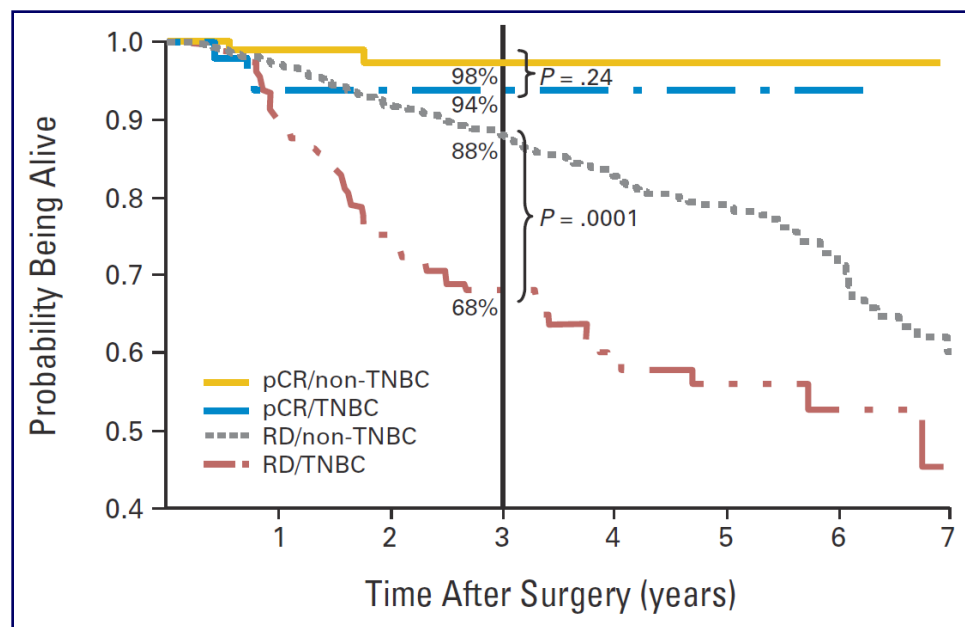
Riduzione media del rischio (%)						
	ER	8541 Lo – Hi	9344 Tax	9741 q3-q2	Globale* Lo-q2	beneficio assoluto
DFS	Neg	21	25	24	55	+ 22.8 %
	Pos	9	12	8	26	+ 7 %
OS	Neg	17	24	28	55	+ 16.7 %
	Pos	6	11	8	23	+ 4 %

* Paz con LFN +

Berry DA et al, JAMA 295:1658, 2006

Tumori Triplo Negativi: pCR e prognosi dopo chemioterapia preoperatoria

Regime	pCR %	
	TNBC	Non-TNBC
FAC/FEC/AC	20%	5%
TFAC/TFEC	28%	17%
Taxane	12%	2%



Sottotipi di carcinoma mammario

IHC	Sottotipo Molecolare	Paz (%)	Storia clinica	ET	CT	Terapie a bersaglio molecolare
Triplo negativo (HER2-/ER-/PgR-)	Basal like	15-25	molto aggressivi (visceri & SNC)	NA	+++	+ / +++
HER2+ (HER2+/ER-/PgR-)	HER2+	8-10	molto aggressivi (visceri & SNC)	NA	+++	+++
ER+ e/o PgR+ HER2+ o Ki67 elevato	Luminal B	15-20	Aggressivi (visceri)	+	++	+++
ER+ e/o PgR+/HER2-	Luminal A	50-60	Indolenti (scheletro, tessuti molli)	+++	+	+

Il “paradosso triplo negativo”

tumori a cattiva prognosi nonostante una elevata chemiosensibilità

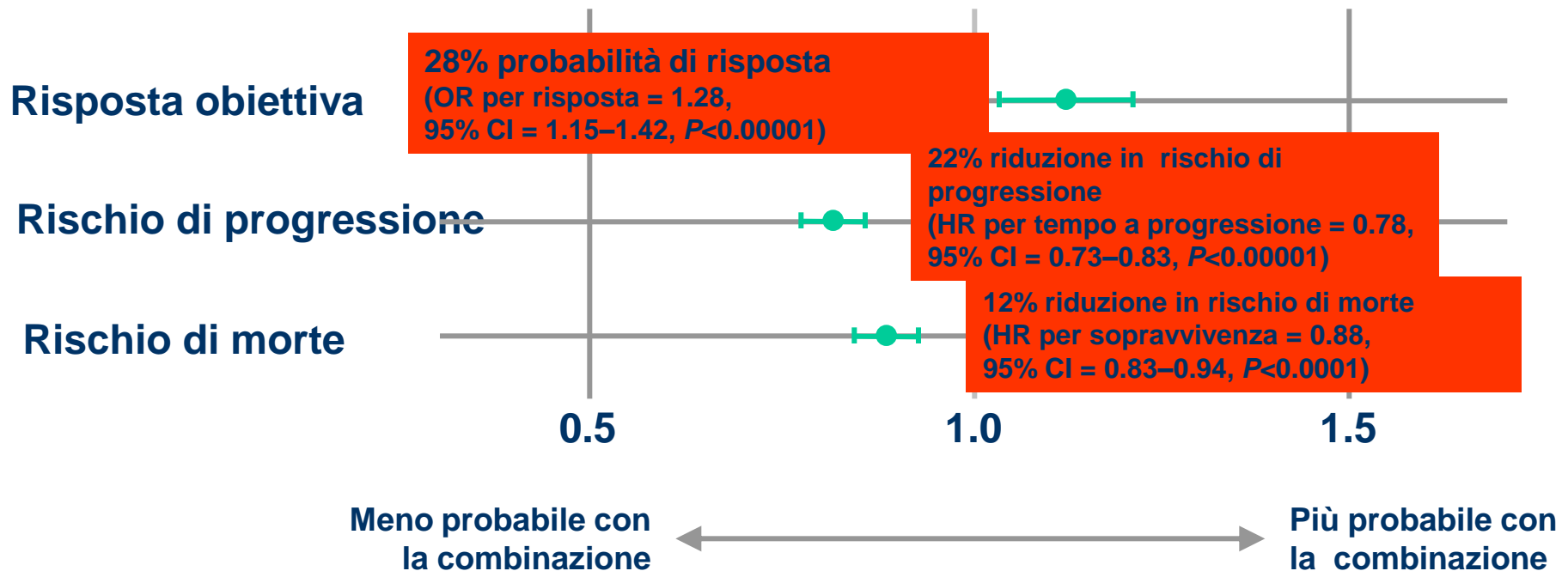
Pertanto:

- 1) Usiamo la migliore chemioterapia
- 2) Combiniamo la chemioterapia con farmaci a bersaglio molecolare sinergici

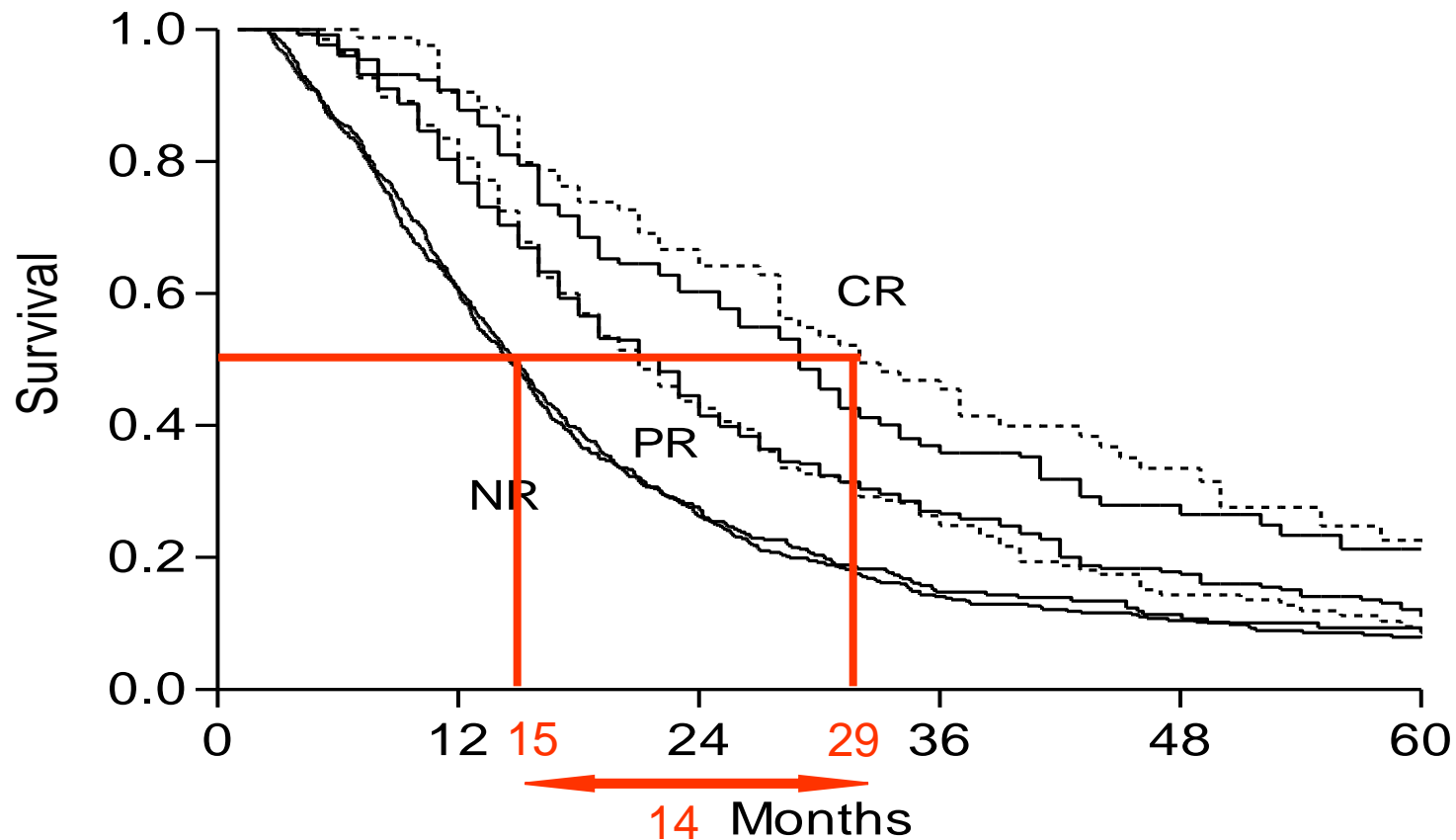
Chemioterapia di combinazione versus monochemioterapia sequenziale : la Meta-analisi Cochrane

- 37 trials con 7093 pazienti

Odds ratios combinazione versus monoterapia nel carcinoma metastatico



Risposta Obiettiva alla chemioterapia come surrogato della sopravvivenza: meta-analisi su dati di 2126 pts



Il “paradosso triplo negativo”

tumori a cattiva prognosi nonostante una elevata chemiosensibilità

Pertanto:

- 1) Usiamo la migliore chemioterapia
- 2) Combiniamo la chemioterapia con farmaci a bersaglio molecolare sinergici

Trials randomizzati di 1 linea con Bevacizumab nel carcinoma mammario avanzato

PFS			
HR in favore di Bevacizumab			
	E2100	Avado 7.5/15	Ribbon 1 Cape/AT
Tutti i pazienti	0.48	0.79/0.72	0.67/0.66
Paz Triplo negative	0.53	0.76/0.60	0.70/0.78

I carcinomi mammari triplo negativi

- Biologia dei tumori triplo negativi
- Storia naturale dei tumori triplo negativi
- Chemioterapia del carcinoma mammario triplo negativo
- **Trattamento di particolari sottogruppi di pazienti**
- Nuove opzioni terapeutiche

Criteri per guidare la scelta del trattamento del carcinoma mammario avanzato

- **Biologia tumorale**

- - Recettori ormonali
- - Stato di HER2

- **Aggressività tumorale**

- - durata dell' intervallo libero da malattia dalla diagnosi primaria
- - sede delle metastasi (viscerali vs non-viscerali)
- - estensione della diffusione metastatica (oligo vs polimetastasi)

- **Pregressi trattamenti adiuvanti**

- - Terapia endocrina
- - Chemioterapia
- - Terapia biologica
- - Trattamenti combinati

- **Paziente**

- - preferenze
- - sintomi
- - comorbidità

Ixabepilone + capecitabine vs capecitabine nei tumori avanzati triplo negativi resistenti a antracicline e taxani

	046 trial Tutti i pazienti		046 trial Triplo negativi		048 trial Tutti i pazienti		048 trial Triplo negativi	
	I + C (n=375)	C (n=377)	I + C (n=91)	C (n=96)	I+C (n=480)	C (n=480)	I+C (n=100)	C (n=112)
PFS mediano (mesi)	5.8	4.2	4.1	2.1	6.2	4.4	4.3	1.8
HR	0.75		0.68		0.79		0.64	

Rugo et al. Breast Cancer Res Treat 2007;106(Suppl. 1):S70 (Abstract 6069)
Hortobagyi GN et al. ASCO Breast 2008. Abstract 186

BRCA 1&2

- Mutazioni germinali di BRCA 1&2 sono responsabili della maggioranza dei tumori mammari ereditari (~ 5% di tutti i tumori e 30% dei tumori in età giovane)
- I soggetti portatori della mutazione hanno un rischio cumulativo di ~ 85% di sviluppare un carcinoma mammario nel corso della vita
- Altri tumori includono carcinoma ovarico, carcinoma mammario maschile, pancreas e carcinoma prostatico
- Il secondo allele è perduto nel tumore per LOH o per mutazione
- LOH di BRCA 1&2 è correlato all' insorgenza di carcinoma mammario sporadico in età giovanile
-
- BRCA 1 è stato dimostrato essere sottoregolato in 3/6 carcinomi mammari senza perdita di eterozigosi
- La metilazione del promotore di BRCA 1 è stata osservata nel 11-14% dei carcinomi mammari e 5-31% dei carcinomi ovarici

Chemioterapia preoperatoria con Cisplatino in pazienti con carcinoma mammario BRCA1 mutato

- 25 pazienti con mutazioni BRCA1
- Stadio I-III (10 T1, 18 N0 clinico)
- Trattamento:
 - cisplatino 75 ms/mq ogni 3 settimane x 4 cicli
 - chirurgia
 - AC per 4 cicli
- pCR (mammella + linfonodi): 18/25 (72%)

Caratteristiche clinico-patologiche dei tumori mammari triplo negativi e dei tumori BRCA1-correlati

caratteristica	BRCA1	TN/basal-like
ER/PR/HER2	negativo	negativo
TP53 status	mutato	mutato
BRCA1 status	Inattivato in seguito a mutazione	Diminuita espressione
Profilo di espressione genica	Basal like	Basal like
Istologia	alto grado	alto grado
Sensibilità ad agenti anti DNA	Alta sensibilità	Alta sensibilità

I carcinomi mammari triplo negativi

- Biologia dei tumori triplo negativi
- Storia naturale dei tumori triplo negativi
- Chemioterapia del carcinoma mammario triplo negativo
- Trattamento di particolari sottogruppi di pazienti
- Nuove opzioni terapeutiche

Bersagli molecolari noti nei tumori mammari triplo-negativi

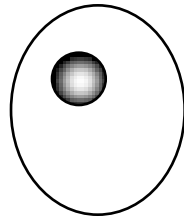
Bersaglio	Razionale	Trattamento
DNA	Aberrazioni del DNA (mutazioni BRCA1) e conseguenti difetti dei meccanismi di riparo del DNA	Chemioterapici che inducono rotture della doppia elica del DNA come i sali di platino, inibitori di topoisomerasi I e II
PARP1	Disfunzioni di BRCA1	inibitori di PARP
EGFR	Overespressione (50–70%)	Cetuximab, erlotinib
c-kit	Overespressione (31%)	Imatinib
Src	Overespressione	Dasatinib
Microambiente	neoangiogenesi	bevacizumab
Epigenetica	HDAC vs HAT	Inibitori delle HDAC
cellule staminali	aumentate ?	??

5 maggiori vie di riparazione del DNA

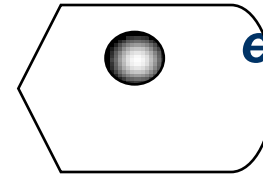
- Riparazione Diretta
- Riparazione dei male appaiamenti (Mismatch repair)
- Riparazione per escissione di Basi
- Riparazione per escissione di Nucleotidi
- Riparazione di rotture della doppia elica
 - congiunzione terminale non omologa
 - ricombinazione omologa

LETALITA' SELETTIVA SINTETICA TUMORALE

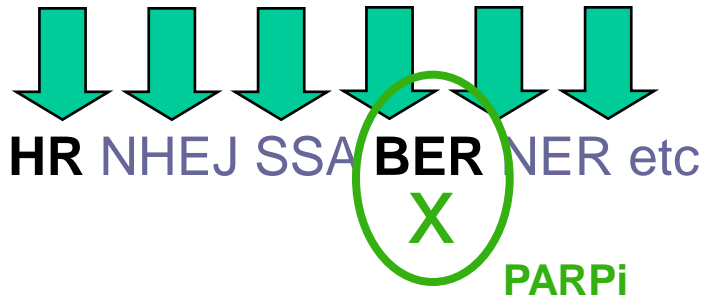
Normale o eterozigote per difetti di HR



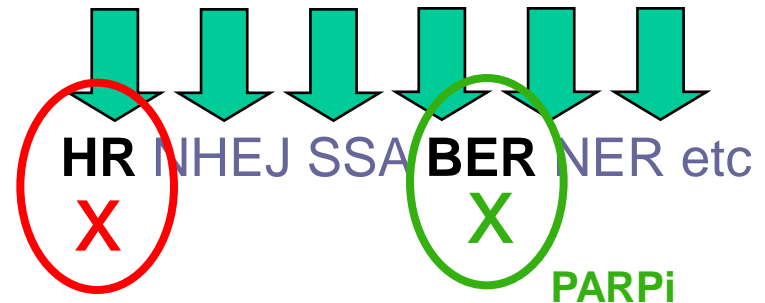
deficiente per HR e.g. BRCA1/2^{-/-}



DANNO al DNA



DANNO al DNA



Letalità

Riparazione suscettibile di errore
Instabilità Genomica
Morte cellulare

HR = Homologous Recombination
BER = Base excision repair

Inibitori di PARP (Poly (ADP-Ribose) Polymerase)

- Disfunzioni del pathway di BRCA1 sono comuni nei tumori triplo negativi ¹
- Cellule difettive per BRCA1/2 non possono riparare danni endogeni al DNA attraverso la via della ricombinazione omologa e devono utilizzare la via della escissione delle basi (BER)
- Inibitori di PARP bloccano BER
- Cellule difettive per BRCA sono particolarmente sensibili agli inibitori di PARP ²
- Inibitori PARP sensibilizzano le cellule tumorali agli agenti anti DNA ³
- Trial clinici con inibitori PARP sono in corso nei tumori triplo negativo

1. Cleator et al. Lancet Oncol 2007;8:235–44

2. Bryant et al. Nature 2005;434:913–17

3. Muñoz-Gómez et al. Biochem J 2005;386:119–25

Olaparib For BRCA-Deficient Metastatic Breast Cancer (Tutt et al)

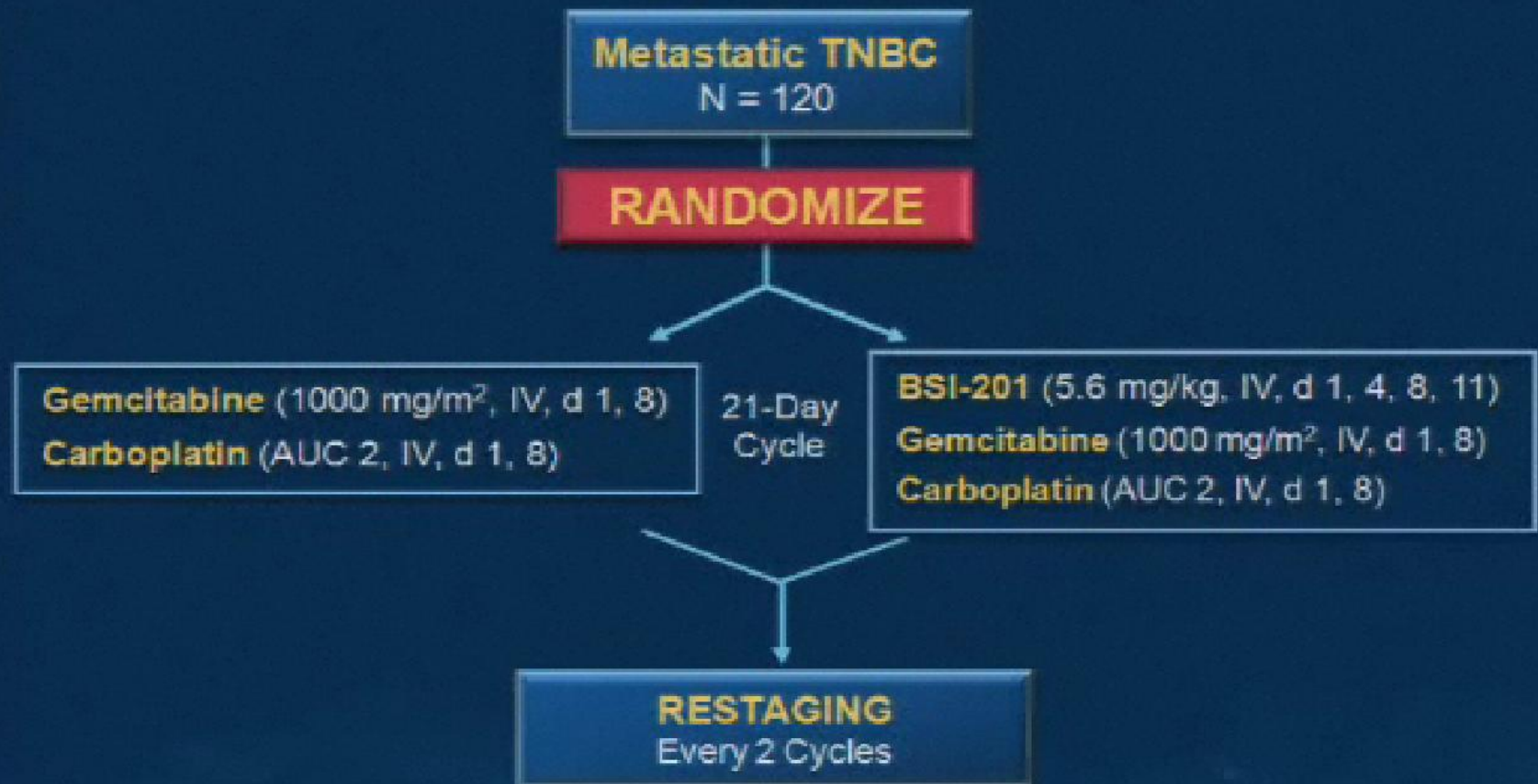
- **Study Design**
 - **Sequential cohorts of 27 patients**
 - 400 mg bid continuously
 - 100 mg bid continuously (allowed to cross-over at disease progression)
 - **In higher dose cohort, two thirds had BRCA1 mutation**
 - **Median 3 prior chemotherapy treatments, most with exposure to anthracyclines and taxanes**

Olaparib in Mutation Carriers: RESULTS

	Olaparib (n=27) 400 mg bid	Olaparib (n=27) 100 mg bid
Overall Response	41%	22%
Complete Response	4%	0
Partial Response	37%	22%
Median Time To Progression	5.7 months [4.6-7.4]	3.8 months [1.-5.5]

- Dose appears to matter with higher response rate at 400 mg bid*
- Prior therapy did not affect response*
- Patients with both BRCA1 and BRCA2 responded to treatment*

Phase II TNBC Study: Treatment Schema



BSI-201, a PARP Inhibitor, in combination with Gemcitabine/Carboplatin in TN MBC: results of a phase II study

- **Trial Design**

- Multi-center, open-label, randomized safety and efficacy trial
- 1:1 randomization of gemcitabine/carboplatin with or without BSI-201

- **Primary Objectives**

- Clinical benefit rate (CBR = CR + PR + SD \geq 6 months) of gemcitabine/carboplatin \pm BSI-201
- Safety of BSI-201

- **Secondary Objectives**

- Overall response rate (ORR)
- Progression-free survival (PFS)
- Overall survival (OS)

BSI-201, a PARP Inhibitor, in combination with Gemcitabine/Carboplatin in TN MBC: results of a phase II study

Patient Characteristics

	Gem/Carbo	BSI-201 + Gem/Carbo
Randomized Patients, n	62	61
Age, median (range)	52 (26-80)	55 (34-76)
Race, n (%)		
White	48 (77.4%)	48 (78.7%)
African-American	12 (19.4%)	9 (14.8%)
Asian	0 (0.0%)	1 (1.6%)
Missing/Unknown	2 (3.2%)	3 (4.9%)
ECOG PS, n (%)		
0	43 (69.4%)	42 (68.9%)
1	15 (24.2%)	16 (26.2%)
Missing/Unknown	4 (6.5%)	3 (4.9%)
Metastatic Sites,* n (%)		
Lung	33 (53.2%)	38 (62.3%)
Liver	27 (43.5%)	24 (39.3%)
Brain	6 (9.7%)	2 (3.3%)
Bone	22 (35.5%)	20 (32.8%)
Lymph Nodes	37 (59.6%)	38 (62.3%)
Prior Therapies,* n (%)		
Neo/Adjuvant	38 (64.4%)	32 (56.1%)
Metastatic: 1 prior	13 (22.0%)	19 (33.3%)
Metastatic: 2 prior	8 (13.5%)	6 (10.5%)
Bevacizumab	5 (8.4%)	7 (12.2%)
Taxane	4 (6.7%)	12 (21.0%)
Anthracycline	4 (6.7%)	6 (10.5%)
Taxane & Anthracycline	32 (54.2%)	32 (56.1%)

BSI-201, a PARP Inhibitor, in combination with Gemcitabine/Carboplatin in TN MBC: results of a phase II study

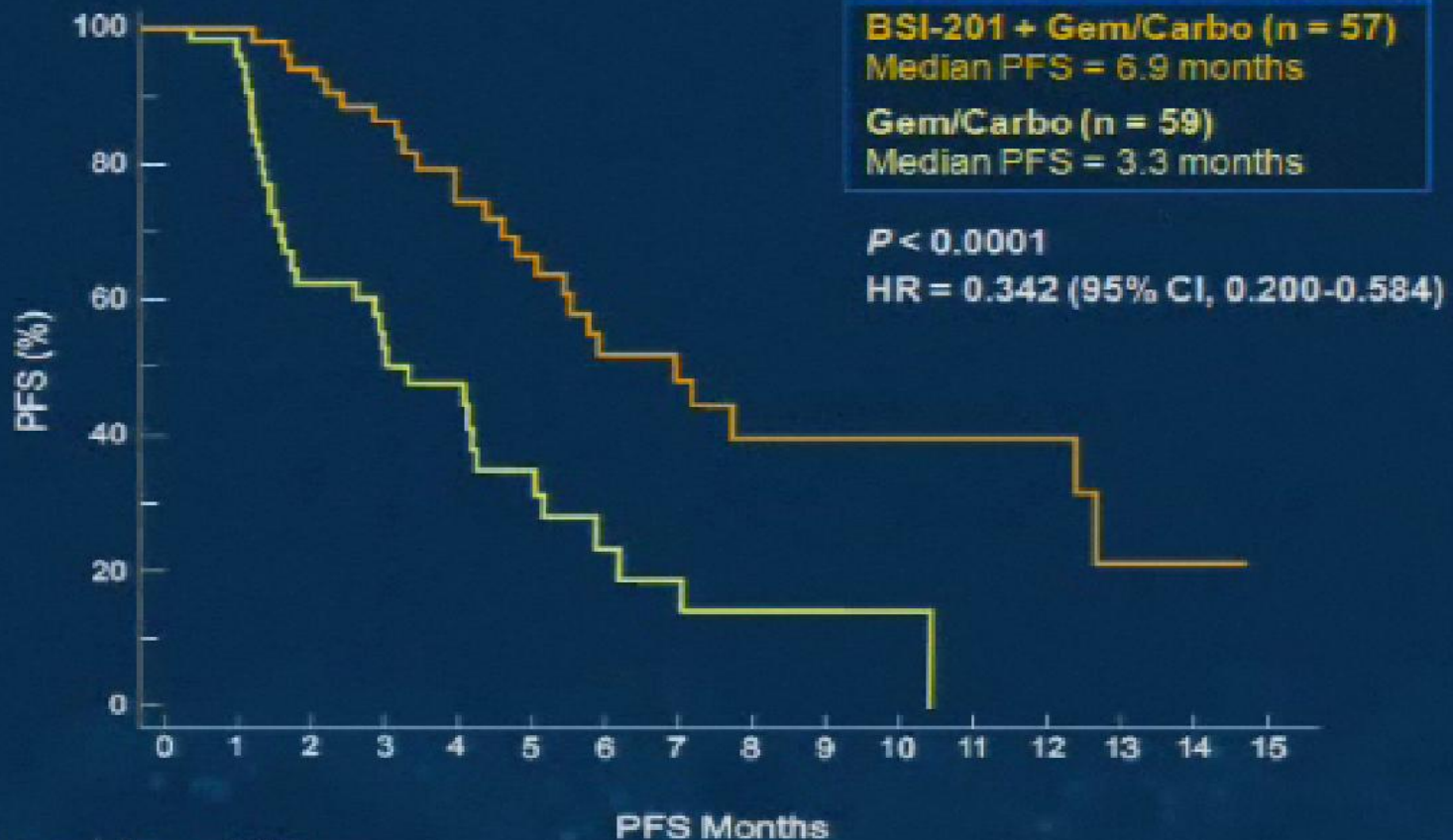
Preliminary Efficacy Results*

	Gem/Carbo (n = 44)	BSI-201 + Gem/Carbo (n = 42)	P-value
Objective Response Rate n (%)	7 (16%)	20 (48%)	0.002
**Clinical Benefit Rate n (%)	9 (21%)	26 (62%)	0.0002

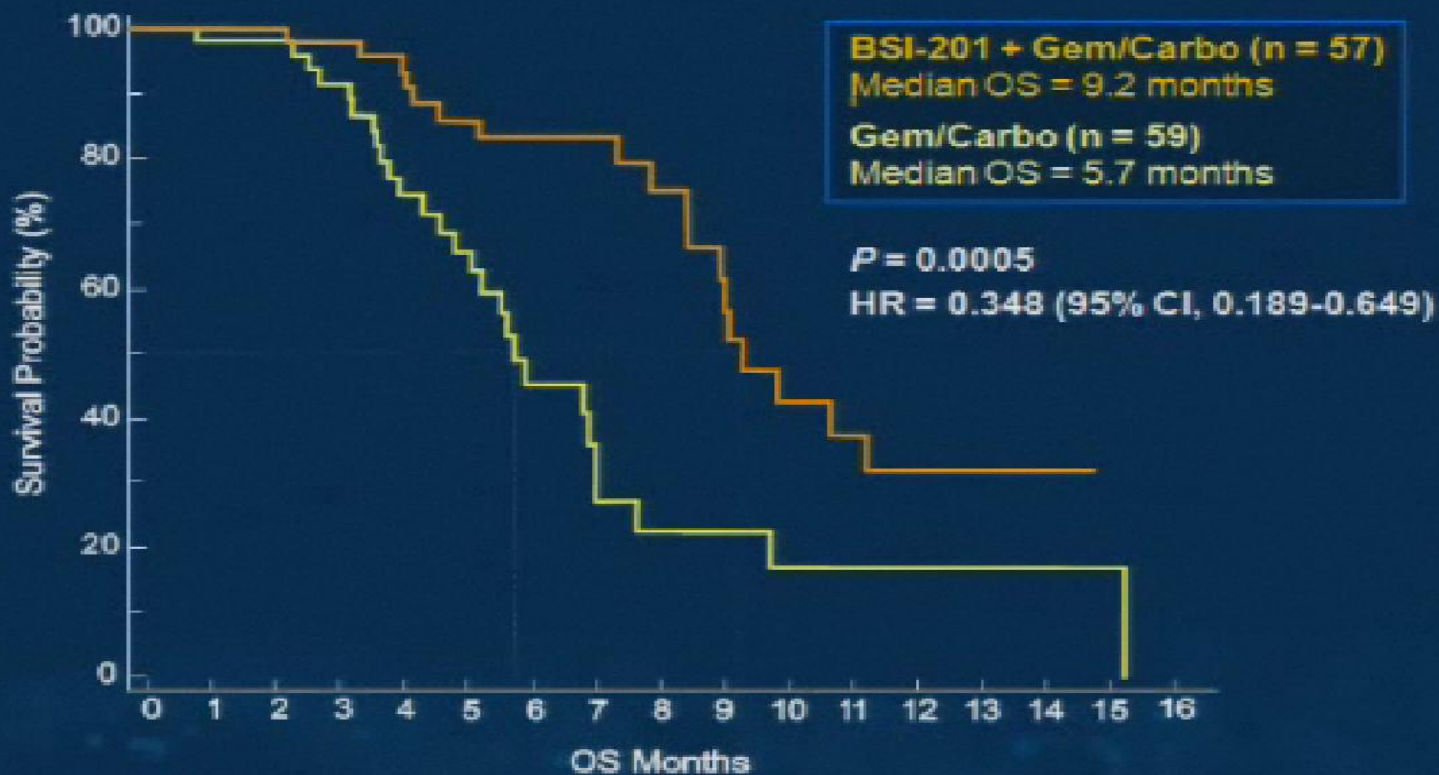
*Includes patients enrolled before September 30, 2008 and patients who had a confirmed response or disease progression

**Clinical Benefit Rate = CR + PR + SD \geq 6 months

Progression-Free Survival



Overall Survival



BSI-201, a PARP Inhibitor, in combination with Gemcitabine/Carboplatin in TN MBC: results of a phase II study

	Gem/Carbo (n = 59)			BSI-201 + Gem/Carbo (n = 57)		
	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anemia, n (%)	12 (20.3%)	7 (11.9%)	0 (0.0%)	15 (26.3%)	7 (12.3%)	0 (0.0%)
Thrombocytopenia, n (%)	7 (11.9%)	6 (10.2%)	6 (10.2%)	4 (7.0%)	6 (10.5%)	7 (12.3%)
Neutropenia, n (%)	7 (11.9%)	18 (30.5%)	13 (22.0%)	7 (12.3%)	18 (31.6%)	7 (12.3%)
Febrile neutropenia, n (%)	0 (0.0%)	3 (5.1%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
RBC treatment*, n (%)	5 (8.5%)	5 (8.5%)	2 (3.4%)	3 (5.3%)	5 (8.8%)	2 (3.5%)
G-CSF Use, n (%)	6 (10.2%)	6 (10.2%)	3 (5.1%)	4 (7.0%)	5 (8.8%)	1 (1.8%)

O'Shaughnessy J, Plenary Session ASCO 2009

BSI-201, a PARP Inhibitor, in combination with Gemcitabine/Carboplatin in TN MBC: results of a phase II study

	Gem/Carbo (n = 59)			BSI-201 + Gem/Carbo (n = 57)		
	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Nausea, n (%)	10 (16.9%)	2 (3.4%)	0 (0.0%)	7 (12.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vomiting, n (%)	9 (15.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (7.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Fatigue, n (%)	10 (16.9%)	6 (10.2%)	0 (0.0%)	10 (17.5%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Neuropathy, n (%)	2 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diarrhea, n (%)	6 (10.2%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)

O'Shaughnessy J, Plenary Session ASCO 2009

Tumore mammario triplo-negativo : conclusioni

- Elevato rischio di recidiva precoce
- Alta incidenza di metastasi viscerali e al SNC
- Polichemioterapia adiuvante e neoadiuvante molto efficaci nei tumori mammari triplo negativi in stadio iniziale
- Chemioterapia di combinazione come trattamento di scelta in prima linea e dopo fallimento di antracicline e taxani in pazienti con malattia avanzata
- Combinazione di bevacizumab e taxani è efficace nei tumori triplo negativo
- Nuovi bersagli molecolari sono in corso di identificazione: farmaci che danneggiano il DNA e gli inibitori di PARP1 sono estremamente promettenti nei tumori BRCA1 mutati o con disfunzioni di BRCA