



Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta

GIC "Neoplasie della mammella"

Torino 23 Novembre 2011

1) MARKERS PREDITTIVI DI RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON ANTRACICLINE E TAXANI NEL CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO. RUOLO DI TOPOISOMERASI IIA E MAP-TAU (supportato dalla Rete Oncologica Piemonte-Valle d'Aosta)

2) ROLE OF FDG AND FLT-PET AS AN EARLY, NON –INVASIVE PREDICTOR OF TUMOR RESPONSE TO ANTHRACYCLINES AND TAXANES: A PRE-CLINICAL MICRO-PET STUDY OF MOUSE MODELS OF BREAST CANCER

Dr.^{ssa} Antonella Cristofano

Oncologia Medica, Ospedale "U. Parini" Aosta

Carcinoma mammario

- La neoplasia più frequente nel sesso femminile
- Principale causa di morte tra 45-55 anni
- 7% metastatico alla diagnosi
- Recidiva fino a 30 anni dalla diagnosi (più frequente nei primi 5 anni)
- Mts nel 30% degli N- e 70% degli N+

Carcinoma mammario metastatico

- Sopravvivenza media 24 mesi
- 5-10% sopravvive dopo 5 anni
- 2-5% lungo sopravvive (donne giovani, PS: 0 e oligometastatiche)
- Remissione completa nel 10-15%
- Recidiva nel 12% di RC

Obiettivi

- Prolungamento della sopravvivenza (OS e PFS)
- Controllo dei sintomi
- Adeguata qualità di vita
- Tossicità accettabile

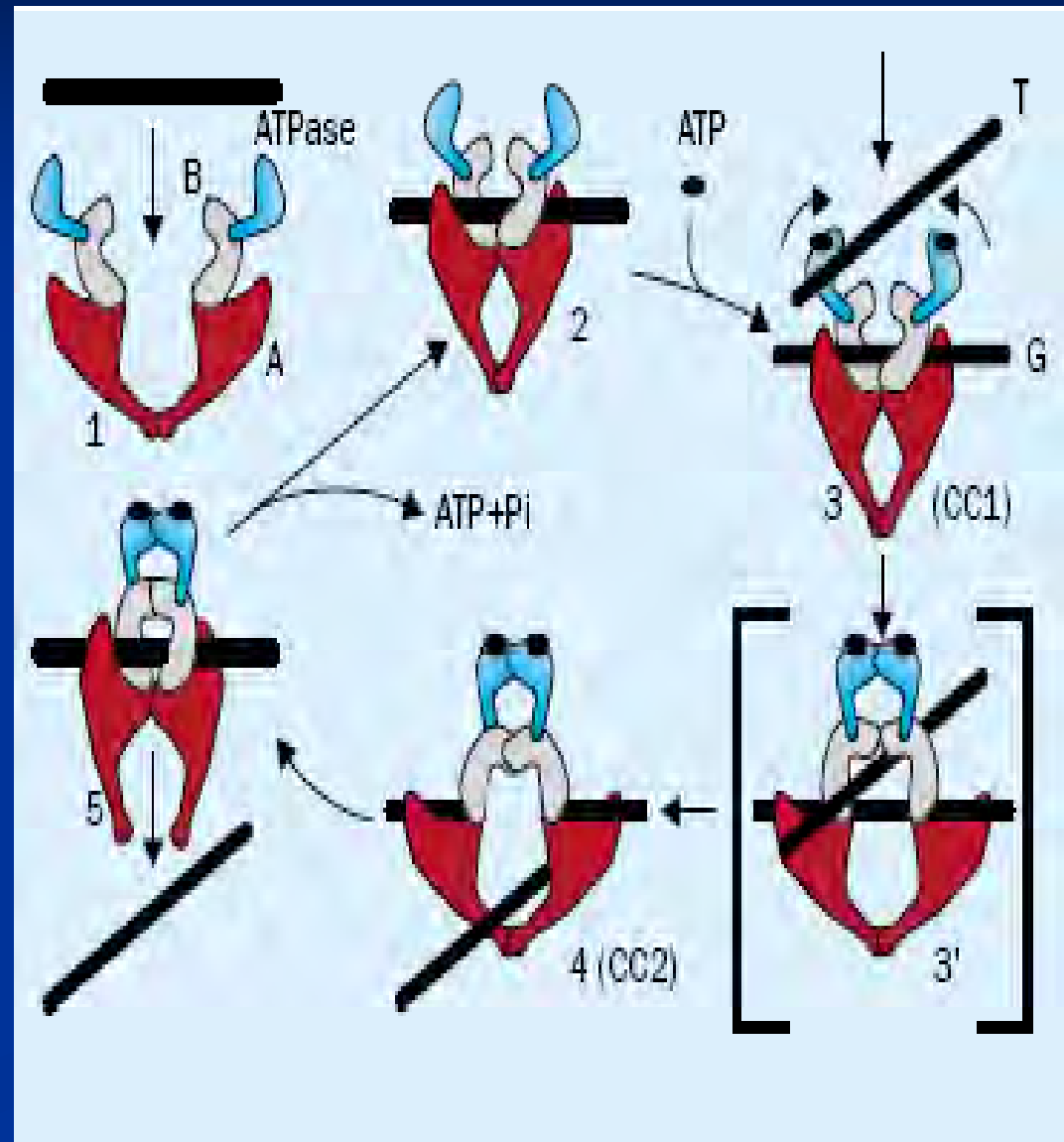
Trattamento

■ Antracicline

- risposta del 35-50% in monoterapia e fino al 90% in associazione, in particolare con Taxani
- target Topoisomerasi II α (1984): inibiscono la sintesi del DNA e RNA per la formazione di complessi stabili con il DNA che ne impediscono la riunificazione. Eliche singole o doppie rotte determinano la morte cellulare
- Resistenza per aumento della MDR1/PGP e mutazioni o ipo-espressione della TopoII α

Topoisomerasi IIa

- Enzima altamente conservato
- Cromosoma 17q21-22
- Consente la rottura e riunificazione del DNA durante la lettura del codice genetico
- Livelli aumentano in fase G2-M
- Trascritto dal Fattore nucleare Y e attivato dalle MAP-chinasi
- Stimolato da CiclinaB+CK1 ed inibito da Rb
- P53 riduce la trascrizione genica



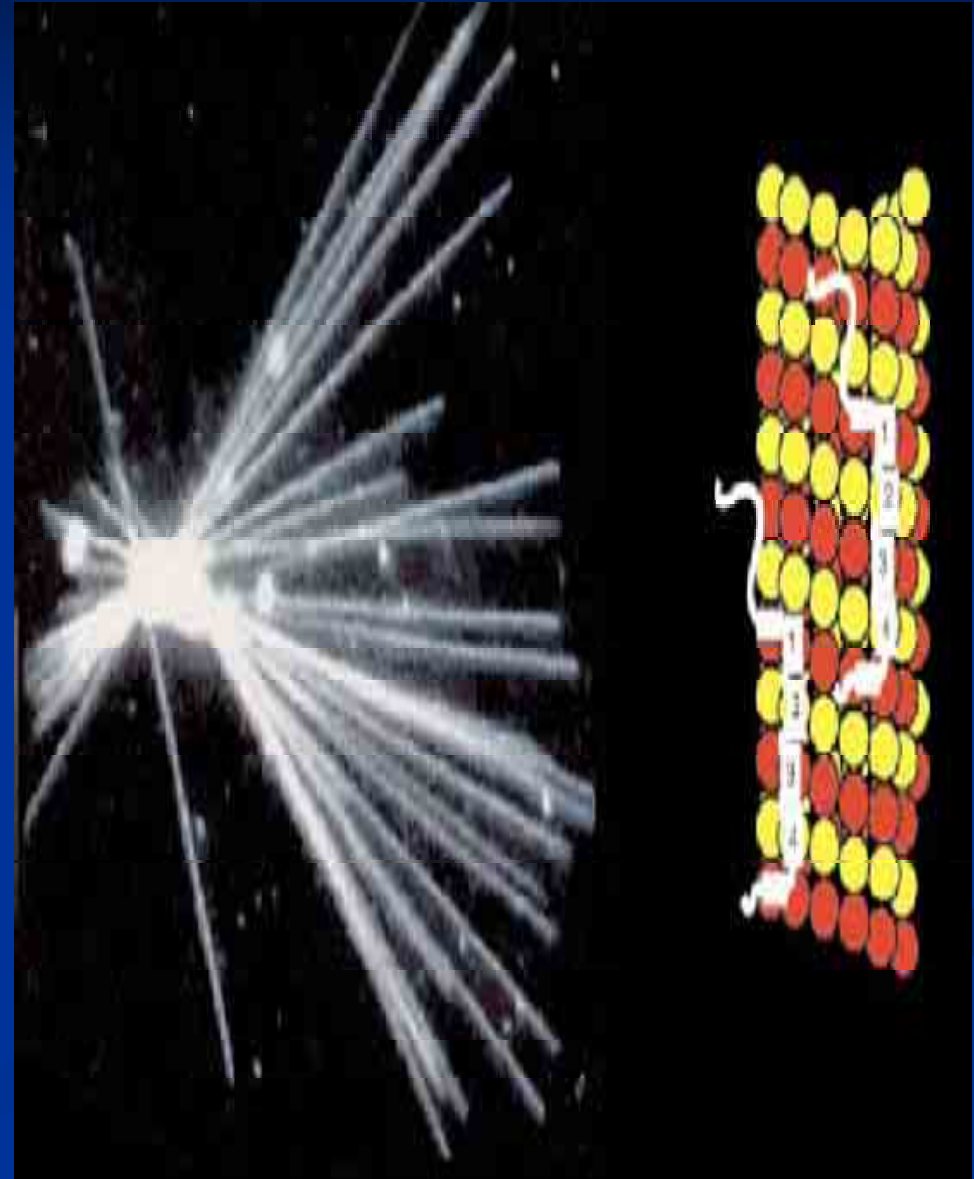
Trattamento

■ Taxani

- Risposta del 25-60% in monoterapia o in associazione, in particolare con Antracicline o Trastuzumab
- Target i microtubuli (1979): si legano alla tubulina inibendo la depolimerizzazione dei microtubuli; non si forma il fuso mitotico funzionale e arresto delle cellule in G2
- Fosforilano (inattivano) Bcl-2 e Bcl-x
- Incremento della p53 ed inibizione di chinasi-CD
- Resistenza per aumento della MDR1/PGP, mutazioni della tubulina e della MAP (tau)

MAP-tau

- Ben rappresentata nel SNC ma dimostrata la sua espressione in altri organi (cellule epiteliali)
- Si lega alla superficie interna (stesso sito dei taxani) ed esterna dei microtubuli stabilizzandoli
- Dimostrata ipoespressione di tau aumentata sensibilità delle cellule al paclitaxel e maggiore probabilità di PCR
- Nessun caso con tau elevata (mRNA e IHC) ha avuto pCR
- Microtubuli assemblati in presenza di tau sono meno sensibili al paclitaxel e alla iperpolimerizzazione farmacologica (fuso mitotico non funzionale)



*MARKERS PREDITTIVI DI RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON
ANTRACICLINE E TAXANI NEL CARCINOMA MAMMARIO
METASTATICO. RUOLO DI TOPOISOMERASI IIA E MAP-TAU*

Scopo dello studio

- End point primario→tasso di risposte ottenute in base all'espressione IIC della Topoisomerasi Iia e della MAP-tau dopo trattamento rispettivamente con antracicline e taxani
- Valutare inoltre la relazione tra le due proteine e i più importanti fattori prognostici (età, recettori ormonali, c-erbB2, Ki67) in base alla risposta ai rispettivi farmaci
- End point secondari-> OS e PFS

Caratteristiche dei pazienti e dei tumori

Caratteristiche	n. pazienti	% pz
Gruppo Antracicline		
<u>Linea di CT</u>		
I-II linea	26	76
> II linea	8	24
<u>Sedi mts</u>		
osso+ tess molli	8	24
Visceri	26	76
<u>Istotipo</u>		
Duttale invasivo	23	68
Lobulare invasivo	7	20
Misto	4	12
<u>Grading</u>		
G1	1	2
G2	13	38
G3	14	42
NV	6	18
<u>ER ± Pgr</u>	23	68
<u>HER-2 +</u>	8	24
<u>Triplo negativo</u>	5	15
<u>Ki67</u>		
Ki67 ≤20%	13	38
Ki67 >20%	10	20
NV	11	32

Caratteristiche	n. pazienti	% pz
Gruppo Taxani		
<u>Linea di CT</u>		
I-II linea	65	78
> II linea	18	22
<u>Sedi mts</u>		
osso+ tess molli	19	23
Visceri	64	77
<u>Istotipo</u>		
Duttale invasivo	58	70
Lobulare invasivo	13	16
Misto	6	7
<u>Grading</u>		
G1	2	2
G2	33	40
G3	37	44
<u>ER ± Pgr</u>	52	63
<u>HER-2 +</u>	21	25
<u>Triplo negativo</u>	10	12
<u>Ki67</u>		
Ki67 ≤20%	16	19
Ki67 >20%	39	47
NV	28	34

Valutazione della risposta

- Mediante esame clinico e radiologico utilizzando i criteri RECIST
 - Responder: RC o RP
 - Non Responder: SD o PD

Analisi OS e PFS

- Mediante il modello di Kaplan-Meyer
- Analisi multivariata con il test di Cox per la determinazione di HR e la valutazione della correlazione con gli altri fattori prognostici noti

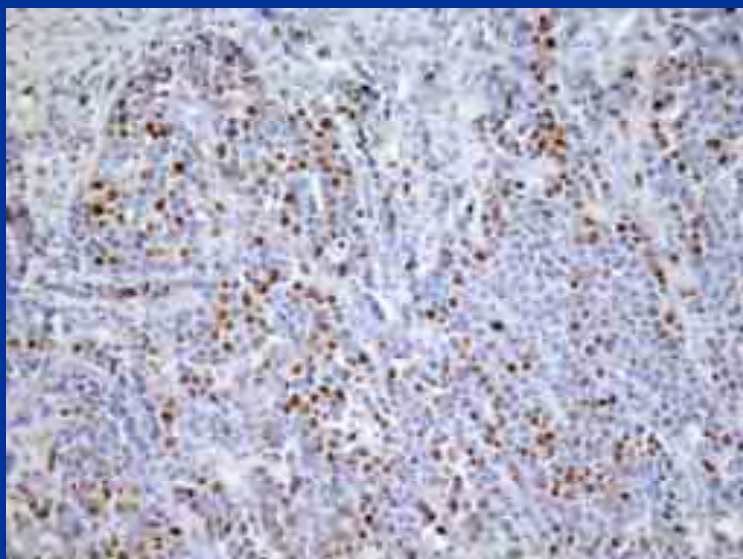
Analisi IIC

- Analisi in doppio cieco presso l'AP di Aosta e del Gemelli di Roma

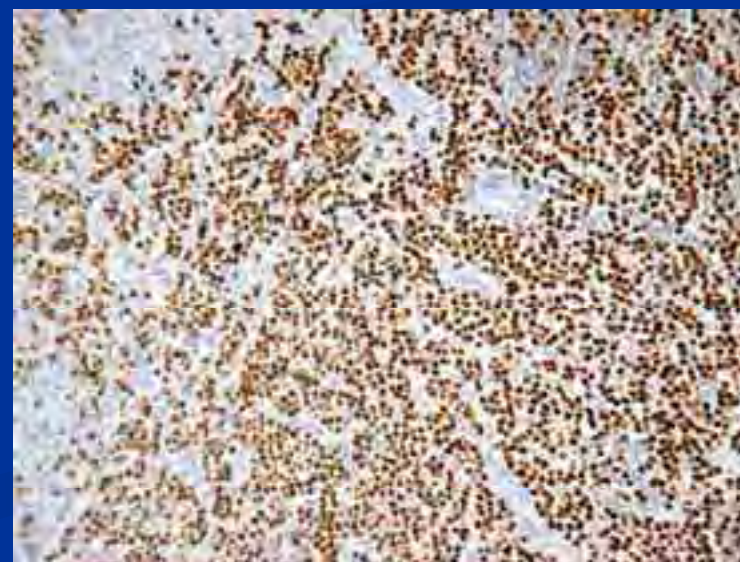
Topoisomerasi IIa



Espressione bassa

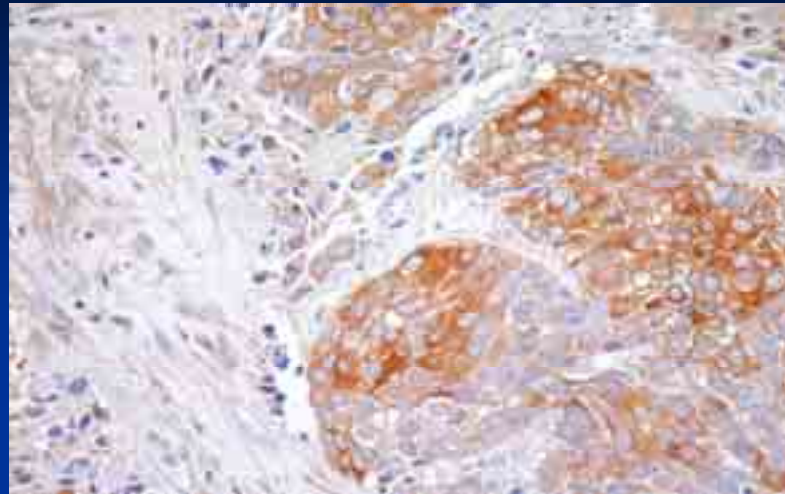


Espressione media

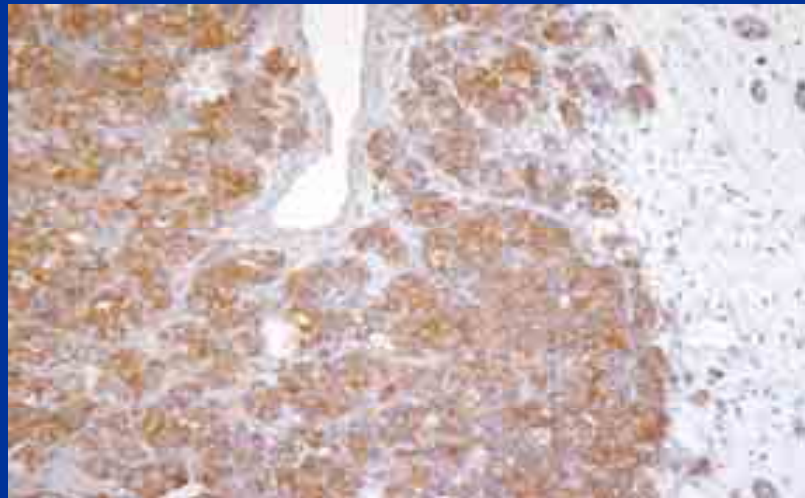


Espressione alta

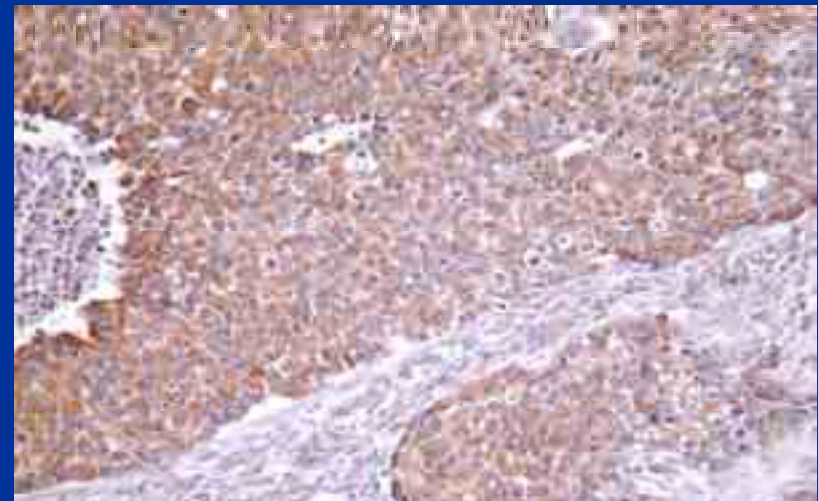
MAP-tau



Colorazione disomogenea



Colorazione media

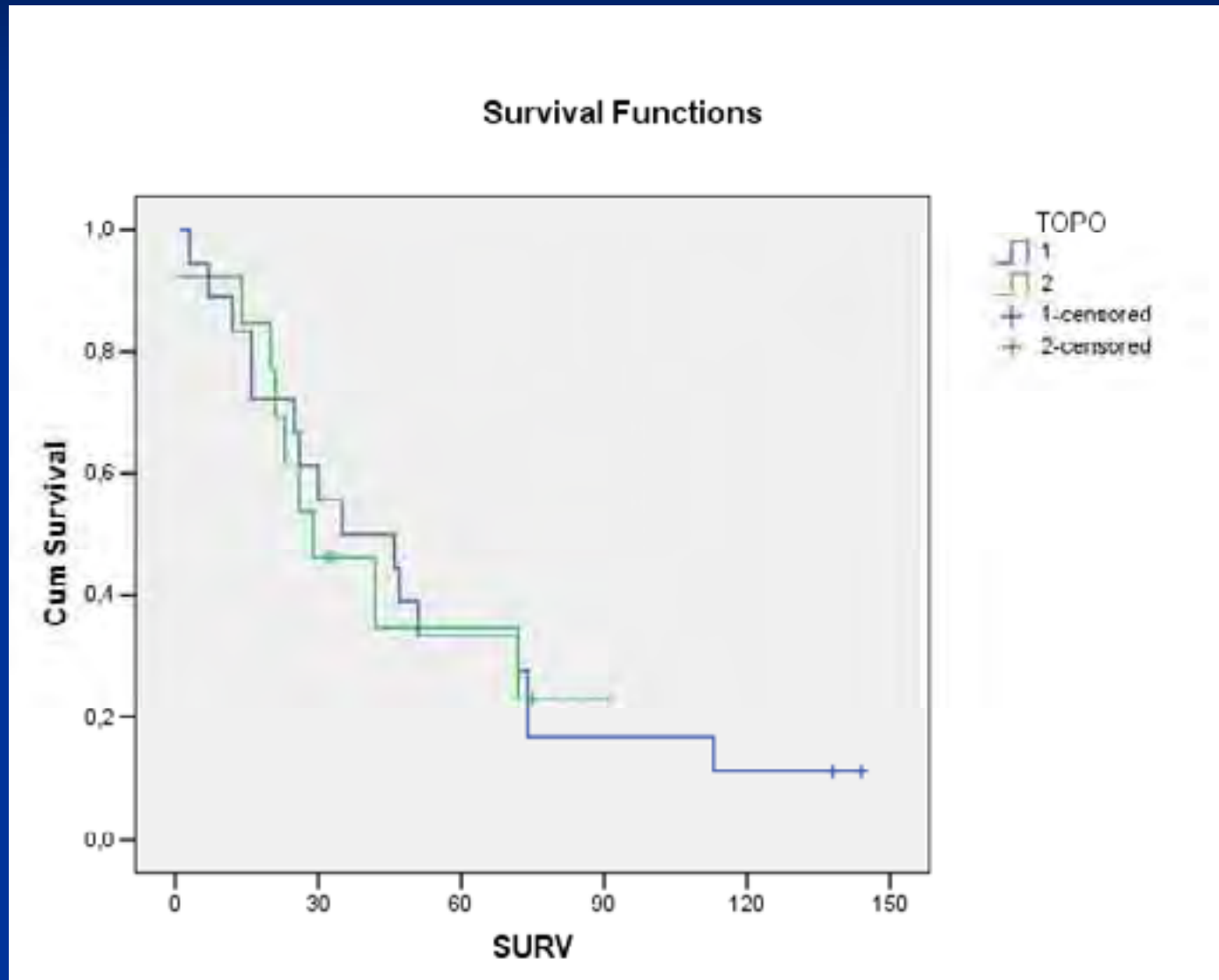


Colorazione medio-forte

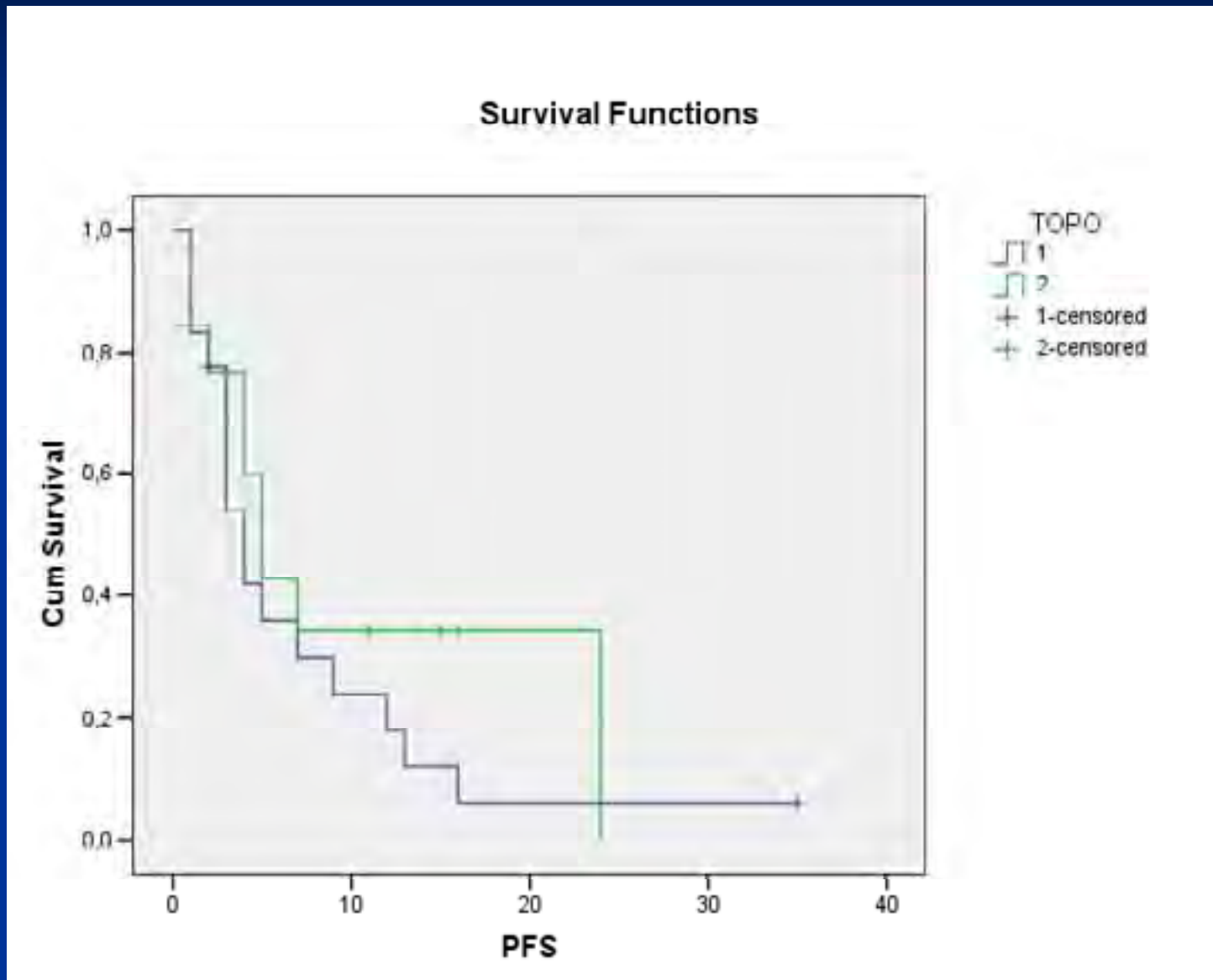
Tasso di risposte

- Il 50% delle pazienti ha risposto alla terapia con Antracicline e nel 50% di questi casi vi era un'iperespressione della TOP2a (p 0.4)
- Nessuna correlazione tra RO ed espressione della Topo 2a
- Nessuna correlazione tra Her2, TOP2a e RO (p 0.07)

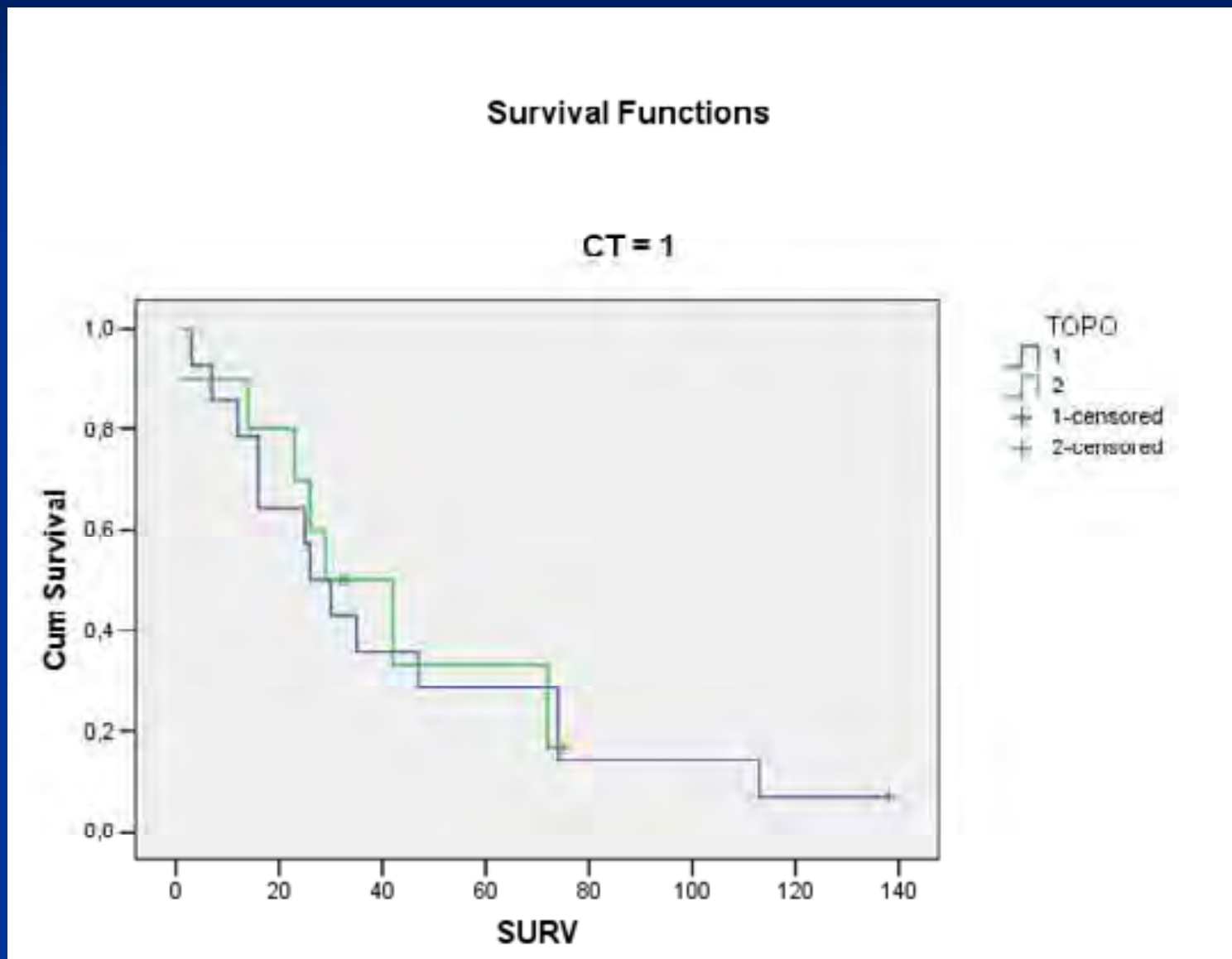
Espressione di TOP2A e OS



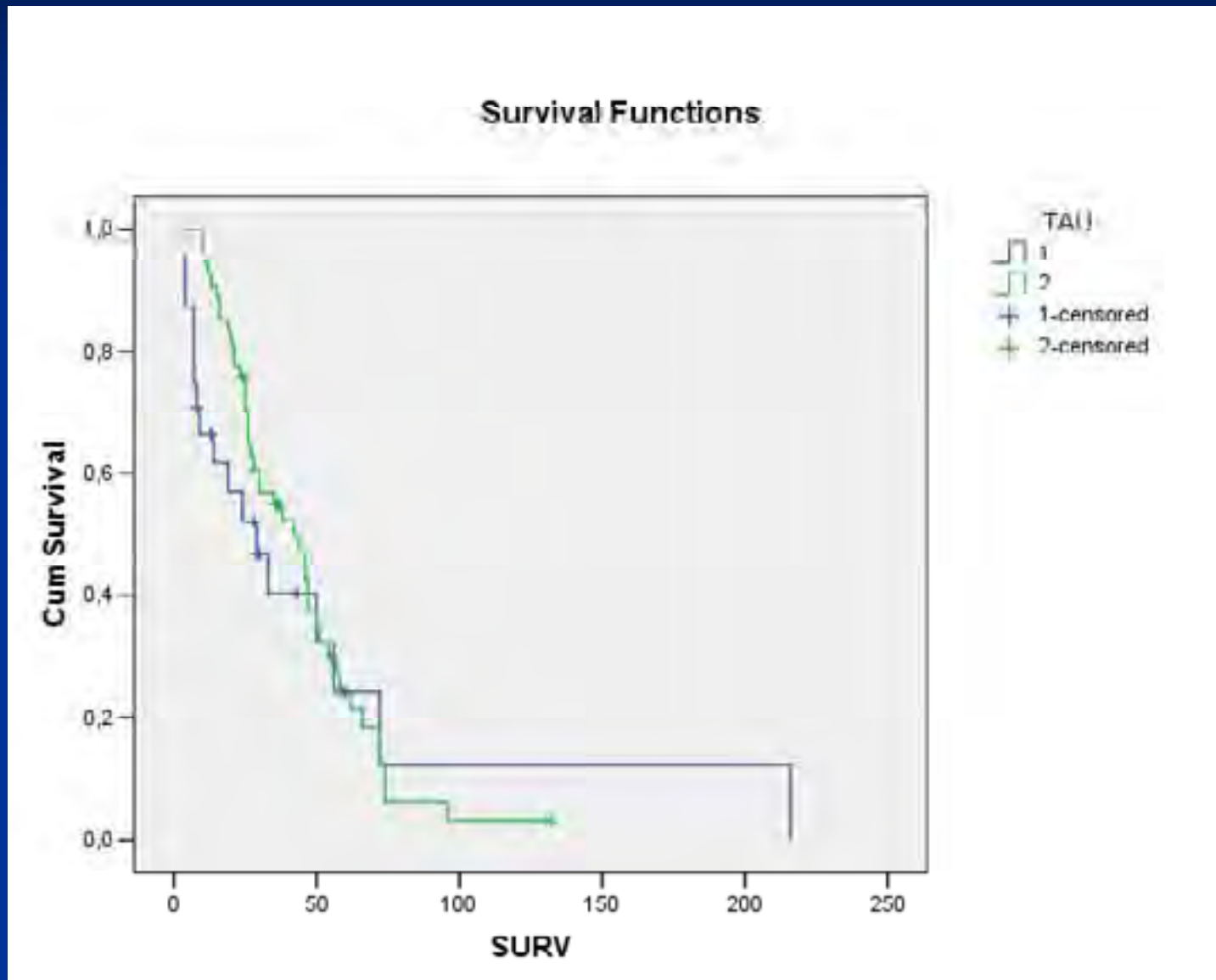
Espressione di TOP2A e PFS



Espressione di TOPOIIA e OS nella I e II linea con Antracicline



Espressione di MAPtau e OS



***ROLE OF FDG AND FLT-PET AS AN EARLY, NON –INVASIVE
PREDICTOR OF TUMOR RESPONSE TO ANTHRACYCLINES AND
TAXANES: A PRE-CLINICAL MICRO-PET STUDY OF MOUSE MODELS
OF BREAST CANCER***

Scopo dello studio

- La correlazione tra l'espressione della Topoisomerasi IIa o la MAP-tau e la risposta al trattamento con Antracicline e Taxani, rispettivamente, usando 4 differenti linee cellulari che overesprimono o no la Topoisomerasi IIa (UACC-812 and MDA-MB 361, rispettivamente) o la MAPtau (MCF-7 e SKBR3, rispettivamente).
- Il possibile ruolo della FDG e/o FLT-PET come predittore precoce e non invasivo di risposta al trattamento con i due chemioterapici

UACC-812 cell line is TOPOISOMERASE II alpha positive and ER negative and must respond to Doxorubicin while MDA-MB-361 cell line not (TOPOISOMERASE negative and ER positive).

Tumor injection s.c. (in both shoulders)	FDG-PET <i>A1+A2</i>	FLT-PET <i>A1+A2</i>	Drug administration <u>Only A1</u> Doxorubicin i.v.(4 mg/kg/weekly for 8 weeks) 100 micrograms/mouse/weekly means: 50 microl drug+ 50 microl NaCl	Tumor and data analysis
---	-------------------------	-------------------------	---	-------------------------

Date 02.02.11
5x10⁶ UACC-812 (left shoulder) and MDA-MB-361 (right shoulder) in A1 and A2

	Week 1 d1 (01.03.11)	Week 1 d2-3 (03.03.11)	Week 1 d2 or 3 (03.03.11)	
	Week 2 d1	Week 2 d2	Week 2 d2 or 3	
	Week 3 d1	Week 3 d2	Week 3 d2 or 3	
	Week 4 d1	Week 4 d2 (08.04.11)	Week 4 d2 or 3	
			Week 5 d2 or 3	
			Week 6 d2 or 3	
			Week 7 d2 or 3	
			Week 8 d2 or 3	
	Week 9 d1	Week 9 d2		Weeks 9-11

SKBR-3 cell line is TAU negative and ER negative and must respond to Taxol while MCF-7 cell line not (TAU positive and ER positive).

Tumor injection s.c. (in both flanks)	FLT-PET <u>T1+T2</u>	FDG-PET <u>T1+T2</u>	Drug administration <u>Only T1</u> TAXOL i.v. (15 mg/kg/weekly for 8 weeks)	Tumor analysis and data
---	-------------------------	-------------------------	--	----------------------------------

02.25.2011

5x10⁶ SKBR-3
(right flank) and
MCF-7 (left flank)
in T1 and T2

Week 1 d1 Week 1 d2 Week 1 d2

Week 2 d1 Week 2 d2 Week 2 d2

Week 3 d1 Week 3 d2 Week 3 d2

Week 4 d1 Week 4 d2 Week 4 d2

Week 5 d2

Week 6 d2

Week 7 d2

Week 8 d2

Week 9 d1 Week 9 d2 Weeks 9-11

SKBR3 TAU-	week 1	week 2	week 3	week 4	week 5	week 6	week 7
mouse 1	79 mm ²	72 mm ²	ulcerato	ulcerato	ulcerato	M	M
mouse 2	60 mm ²	69 mm ²	77 mm ²	200 mm ²	98 mm ²	M	M
mouse 3	69 mm ²	77 mm ²	79 mm ²	99 mm ²	110 mm ²	90 mm ²	120 mm ²
mouse 4	72 mm ²	63 mm ²	59 mm ²	ulcerato	scomparso	M	M
mouse 5	110 mm ²	M	M	M	M	M	M
mouse 1c	76 mm ²	M	M	M	M	M	M
mouse 2c	54 mm ²	63 mm ²	65 mm ²	81 mm ²	97 mm ²	M	M
mouse 3c	80 mm ²	75 mm ²	79 mm ²	100 mm ²	120 mm ²	M	M
mouse 4c	37 mm ²	42 mm ²	45 mm ²	30 mm ²	M	M	M
mouse 5c	90 mm ²	103 mm ²	M	M	M	M	M
MCF7 TAU+							
mouse 1	190 mm ²	200 mm ²	210 mm ²	230 mm ²	270 mm ²	M	M
mouse 2	230 mm ²	210 mm ²	200 mm ²	80 mm ²	270 mm ²	M	M
mouse 3	150 mm ²	150 mm ²	88 mm ²	120 mm ²	240 mm ²	190 mm ²	270 mm ²
mouse 4	82 mm ²	82 mm ²	63 mm ²	63 mm ²	39 mm ²	M	M
mouse 5	170 mm ²	M	M	M	M	M	M
mouse 1c	240 mm ²	M	M	M	M	M	M
mouse 2c	115 mm ²	143 mm ²	160 mm ²	230 mm ²	269 mm ²	M	M
mouse 3c	118 mm ²	145 mm ²	145 mm ²	208 mm ²	284 mm ²	M	M
mouse 4c	190 mm ²	200 mm ²	220 mm ²	180 mm ²	M	M	M
mouse 5c	145 mm ²	162 mm ²	M	M	M	M	M

"The further we progress in knowledge the more clearly we can discern the vastness of our ignorance" K. Popper

