

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA



Carcinoma della mammella (in 20 minuti)



Percorso
Diagnostico Terapeutico
Assistenziale
Mammella
S.Orsola-Malpighi
Bologna

Carcinoma della mammella (in 20 minuti)

- Le dimensioni del problema
- Come si manifesta
- Le diverse facce del cancro della mammella
- Chirurgia
- Terapia adiuvante e neoadiuvante
- La fase avanzata o metastatica
- Uno sguardo al futuro prossimo



- **Le dimensioni del problema**
- Come si manifesta
- Le diverse facce del cancro della mammella
- Chirurgia
- Terapia adiuvante e neoadiuvante
- La fase avanzata o metastatica
- Uno sguardo al futuro prossimo

Probabilità di sviluppare un cancro invasivo per intervalli di età (femmine, USA 2003-2005)


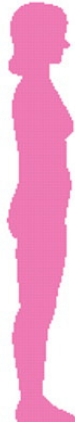
	0 – 39 a.	40 – 59 a.	60 – 69 a.	70+ a.	Tutta la vita
Tutti i cancri	1 / 48	1 / 11	1 / 10	1 / 4	1 / 3

Ten Leading Cancer Types for Estimated New Cancer Cases and Deaths, by Sex, United States, 2009

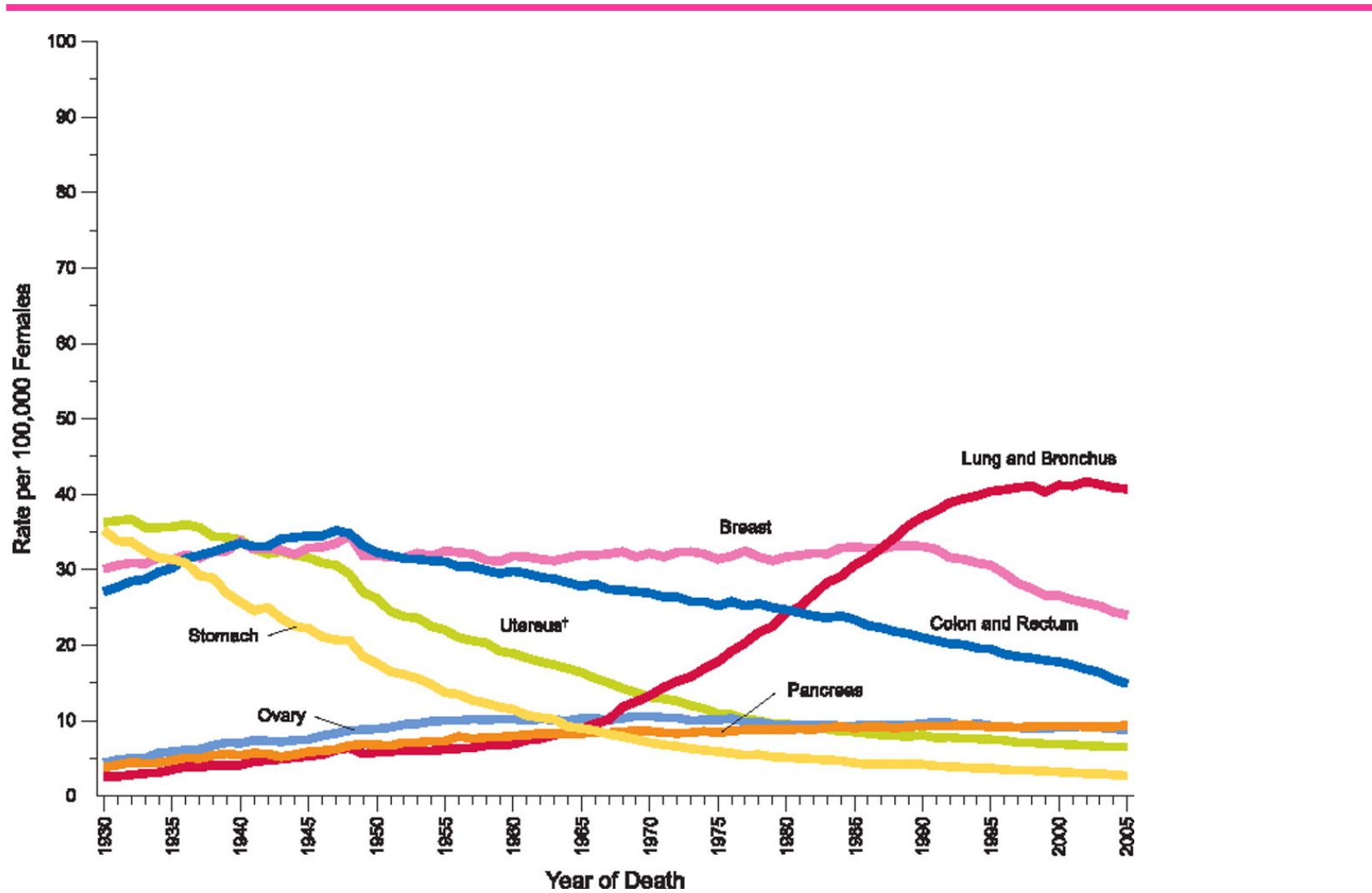
Estimated New Cases*

		Males		Females			
Prostate	192,280	25%			Breast	192,370	27%
Lung & bronchus	116,090	15%			Lung & bronchus	103,350	14%
Colon & rectum	75,590	10%			Colon & rectum	71,380	10%
Urinary bladder	52,810	7%			Uterine corpus	42,160	6%
Melanoma of the skin	39,080	5%			Non-Hodgkin lymphoma	29,990	4%
Non-Hodgkin lymphoma	35,990	5%			Melanoma of the skin	29,640	4%
Kidney & renal pelvis	35,430	5%			Thyroid	27,200	4%
Leukemia	25,630	3%			Kidney & renal pelvis	22,330	3%
Oral cavity & pharynx	25,240	3%			Ovary	21,550	3%
Pancreas	21,050	3%			Pancreas	21,420	3%
All Sites	766,130	100%	All Sites	713,220	100%		

Estimated Deaths

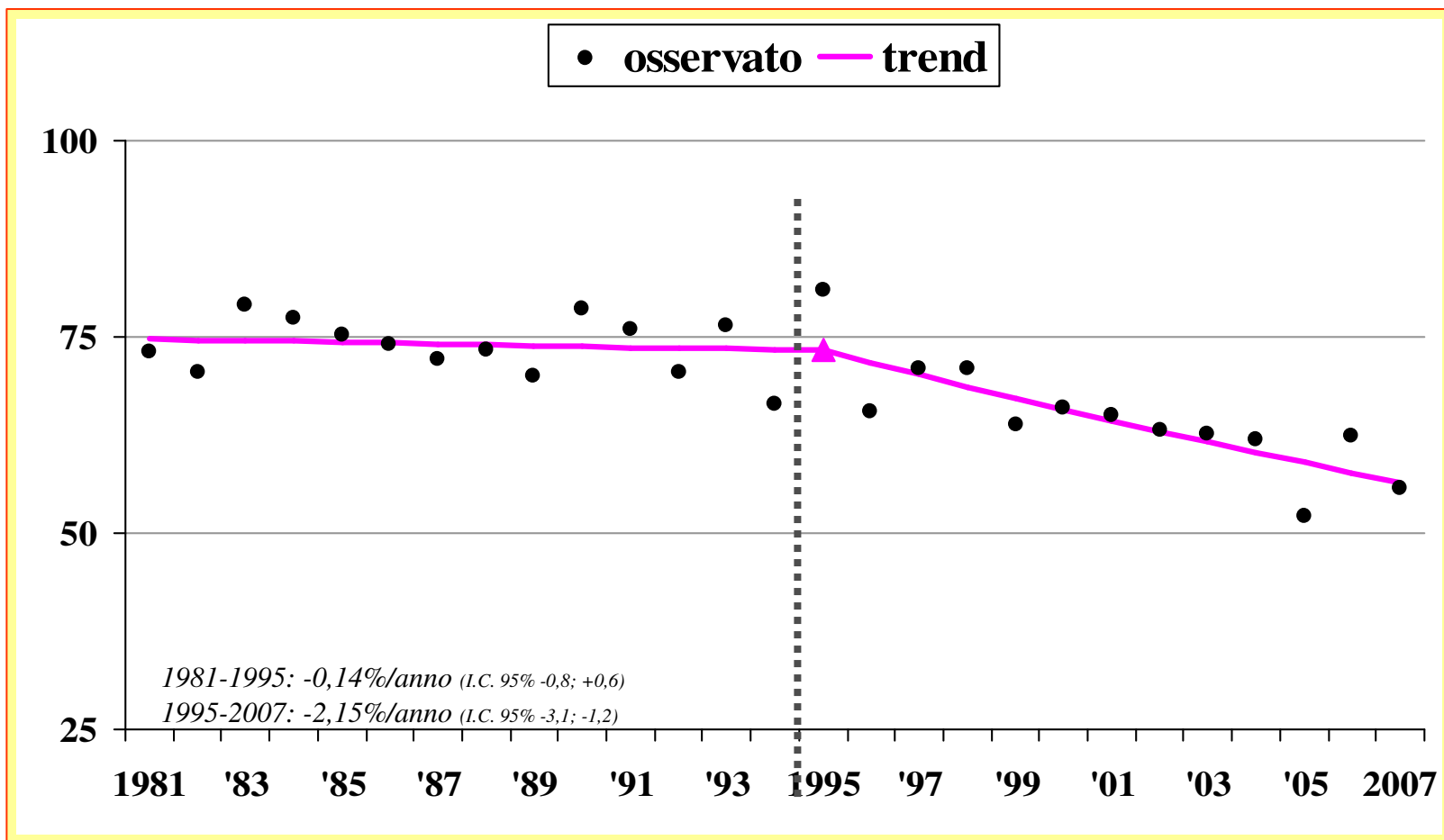
		Males		Females			
Lung & bronchus	88,900	30%			Lung & bronchus	70,490	26%
Prostate	27,360	9%			Breast	40,170	15%
Colon & rectum	25,240	9%			Colon & rectum	24,680	9%
Pancreas	18,030	6%			Pancreas	17,210	6%
Leukemia	12,590	4%			Ovary	14,600	5%
Liver & intrahepatic bile duct	12,090	4%			Non-Hodgkin lymphoma	9,670	4%
Esophagus	11,490	4%			Leukemia	9,280	3%
Urinary bladder	10,180	3%			Uterine Corpus	7,780	3%
Non-Hodgkin lymphoma	9,830	3%			Liver & intrahepatic bile duct	6,070	2%
Kidney & renal pelvis	8,160	3%			Brain & other nervous system	5,590	2%
All Sites	292,540	100%	All Sites	269,800	100%		

Annual Age-adjusted Cancer Death Rates* among Females for Selected Cancers, United States, 1930-2005



Jemal A et al. CA Cancer J Clin, 2009

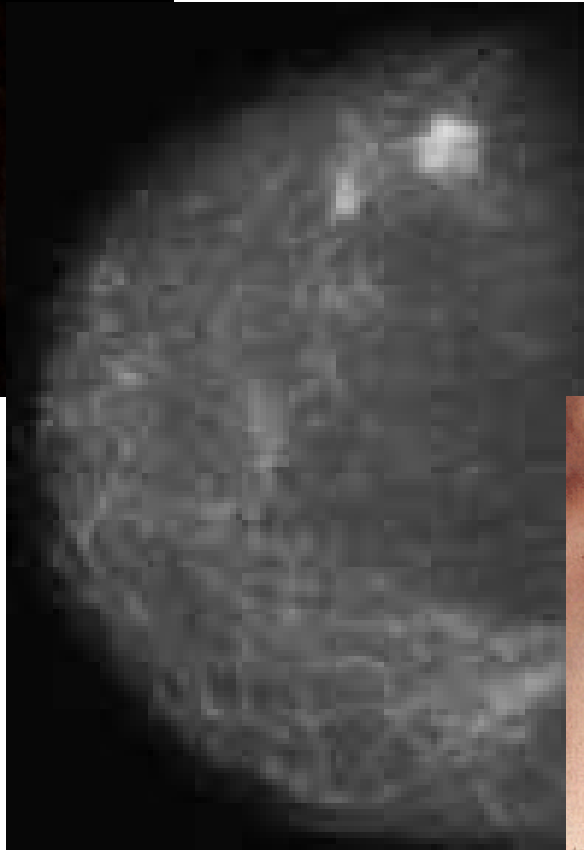
Emilia-Romagna: mortalità per tumore della mammella età 50-69 (tassi per 100.000 donne)



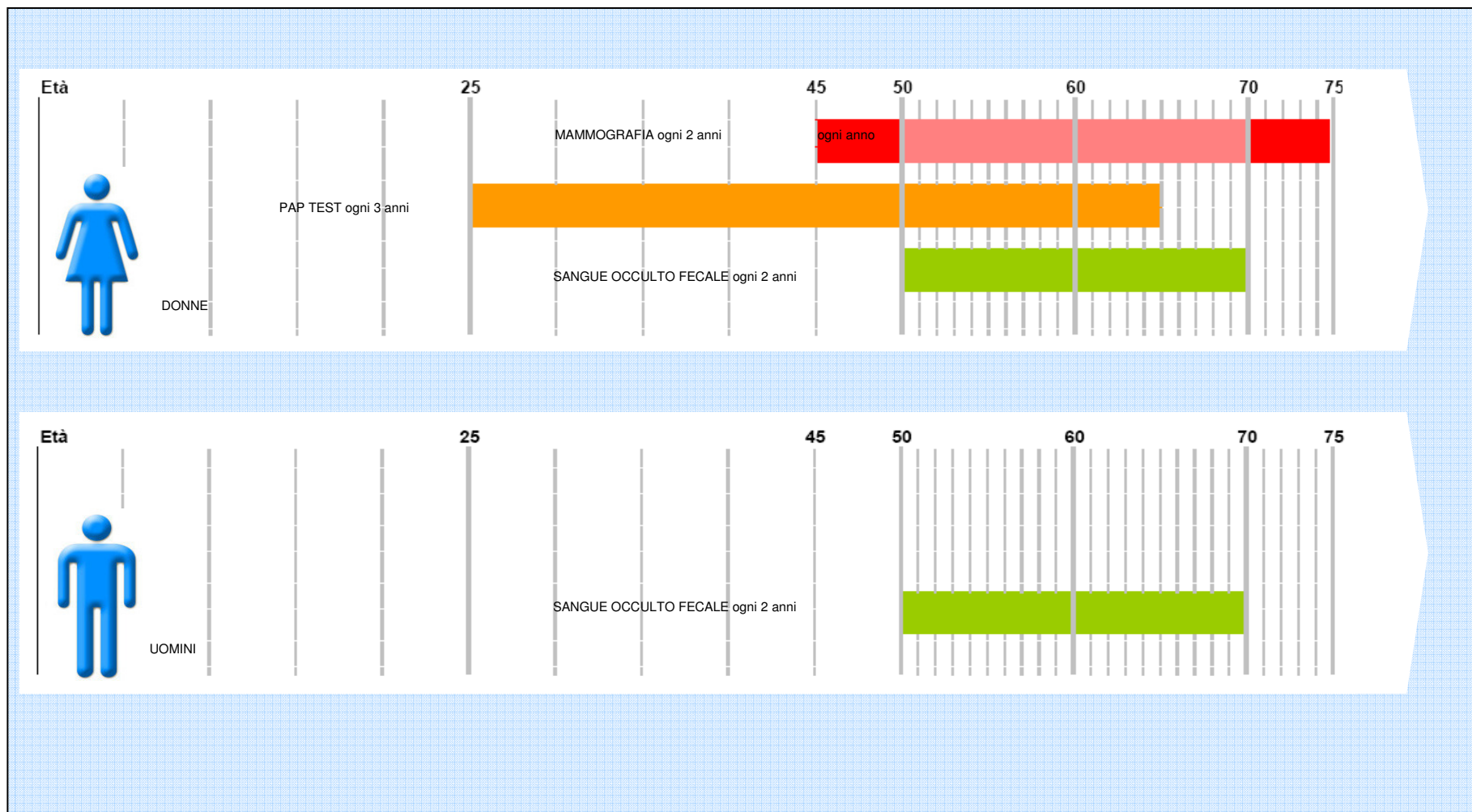
Registro di mortalità della Regione Emilia-Romagna (modificato da Naldoni C)

- Le dimensioni del problema
- **Come si manifesta**
- Le diverse facce del cancro della mammella
- Chirurgia
- Terapia adiuvante e neoadiuvante
- La fase avanzata o metastatica
- Uno sguardo al futuro prossimo

Come si manifesta?



Fasce d'età e intervalli di chiamata dei programmi di screening oncologici nella Regione Emilia-Romagna



Fasce di età coinvolte dall'allargamento del programma in Emilia-Romagna

Modificata da Naldoni C, RER

965

con **mammografia negativa** verranno invitate nuovamente allo screening dopo circa 2 anni

35

vengono **richiamate** per approfondimenti diagnostici

Ogni **1.000** donne che eseguono la **MAMMOGRAFIA** di screening

a **5,3** viene diagnosticata una **NEOPLASIA MALIGNA**
nel **71%** il tumore diagnosticato è in fase precoce

1 va ad intervento chirurgico che evidenzierà una **LESIONE BENIGNA**

Popolazione femminile residente in Emilia-Romagna, per classi di età interessate dal programma di screening e periodicità degli inviti dal 2010

DONNE RESIDENTI al 1.1.2009			INTERVALLO DI SCREENING
CLASSI DI ETÀ'	N	% donne per classe d'età / totale delle donne interessate	
45-49	163.354	19.5	Mammografia annuale
50-69	548.855	65.4	Mammografia biennale (programma già attivo dal 1996)
70-74	126.311	15.1	Mammografia biennale
TOTALE 45-74	838.520	100.0	
TOTALE DONNE RESIDENTI		2.228.480	

Il programma di screening coinvolgerà il 37.6% della popolazione femminile della Regione, offrendo ogni anno la mammografia a oltre 500.000 donne, quasi il doppio rispetto ad oggi.

Modificata da Naldoni C, RER

- Le dimensioni del problema
- Come si manifesta
- **Le diverse facce del cancro della mammella**
- Chirurgia
- Terapia adiuvante e neoadiuvante
- La fase avanzata o metastatica
- Uno sguardo al futuro prossimo

Cancro della mammella: non una, ma diverse malattie

Referto Aggiuntivo

VALUTAZIONE QUANTITATIVA MEDIANTE ANALISI DI IMMAGINI

(Valore espresso in percentuale di nuclei positivi sul totale dei nuclei contati)

Valutazione dello stato recettoriale con anticorpi anti-recettore estrogenico alfa (ER) e anti-progestinico (PGR)

ER : 0 %

PGR : 0,1 %

Valutazione della quota proliferante con anticorpo anti Ki-67

Ki-67 19 % Basso

VALUTAZIONE SEMIQUANTITATIVA

Positività nucleare per p53 e p21 (Valore espresso in percentuale di nuclei positivi sul totale dei nuclei contati)

p53: 0,1 %

p21: 0,3 %

La comparazione dei valori relativi alla positività per p53 e p21 **non** suggerisce una sua alterazione per mutazione relativa perdita di funzionalità

Espressione della proteina bcl-2

bcl-2 NEGATIVO

Espressione della proteina Erb-B2 dominio interno (CB11) ed esterno (Tab250 e CBE1)

erb-B2 POSITIVO SCORE = +3

(percentuale popolazione a Score +3 = 80%)

Espressione di EGF-r

EGF-r INTERMEDIO (colorazione ad intensità molto debole)

VALUTAZIONE DI QUALITA'

Il tessuto esaminato viene giudicato:

idoneo alla determinazione.

Firmato da:

(Data Firma 03 07 2009)

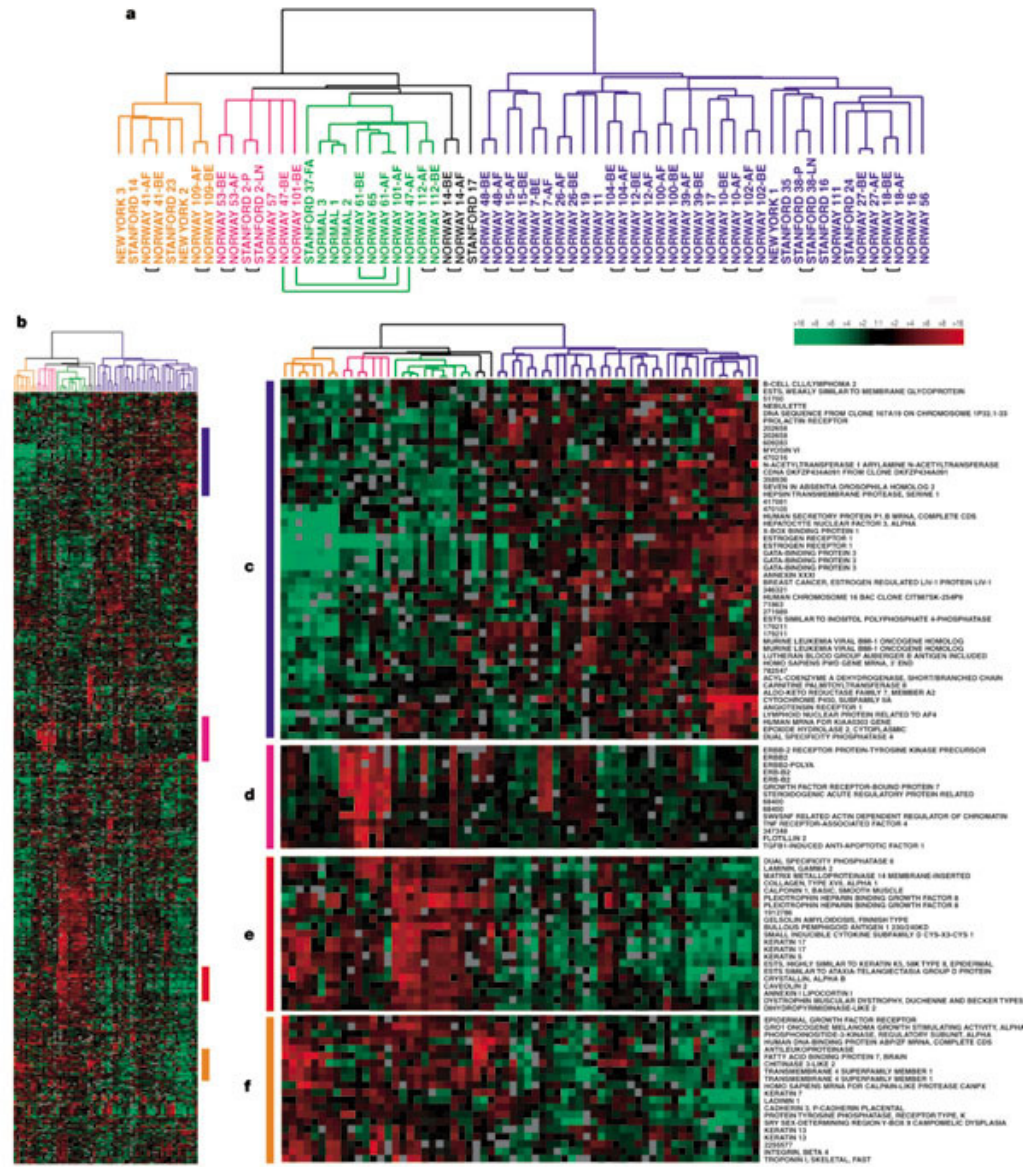
PRESENZA DI AMPLIFICAZIONE del gene Her-2/neu valutata mediante FISH

(Ibridazione effettuata con Probe Mix Her-2 spectrum orange/CEN-17 spectrum green; HER 2 FISH PharmDX DakoCytomation)

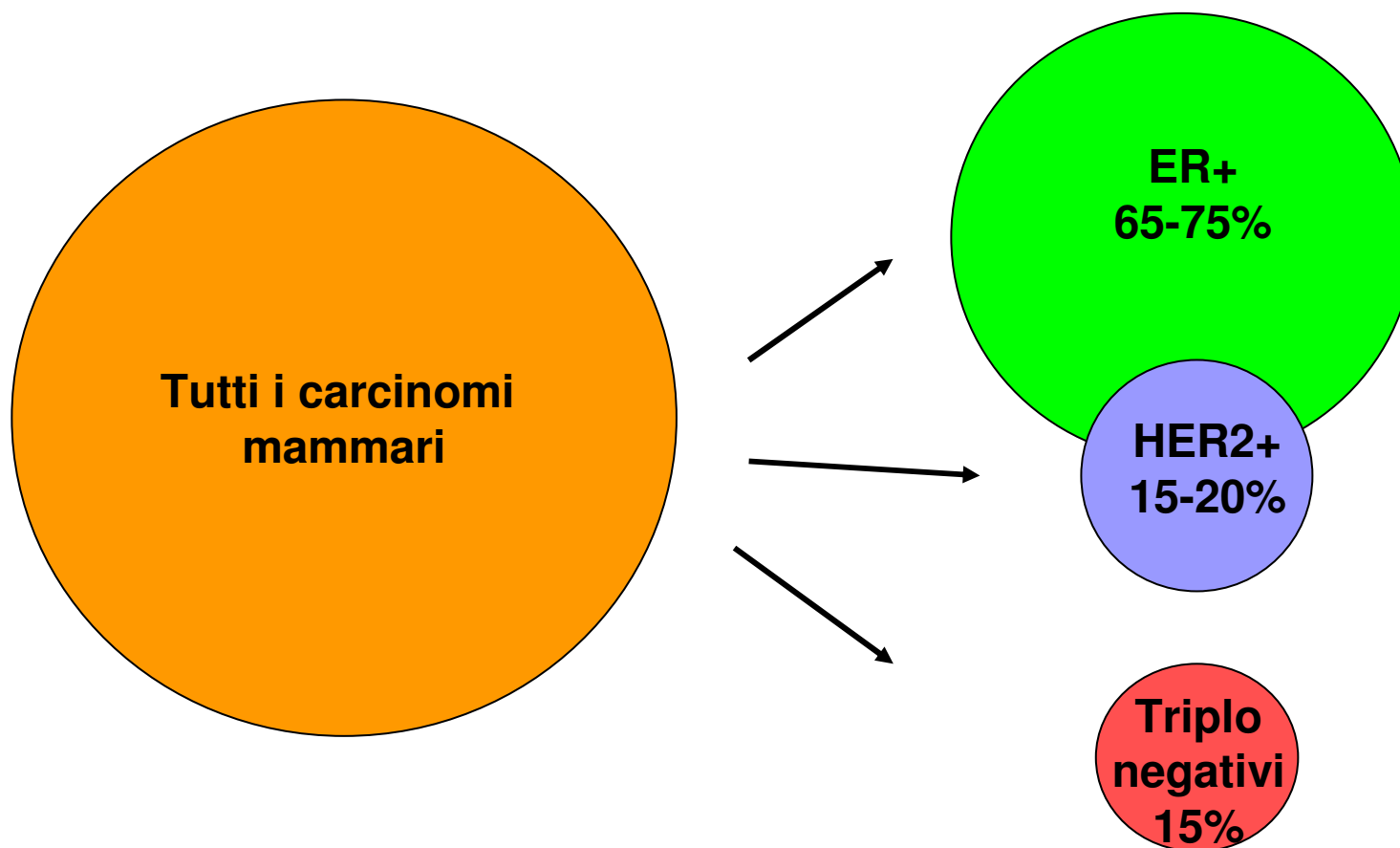
Rapporto fra numero di copie del gene Her 2 e numero di copie del cromosoma 17 **R >20**

Numero dei nuclei valutati >60 : Idoneo alla determinazione

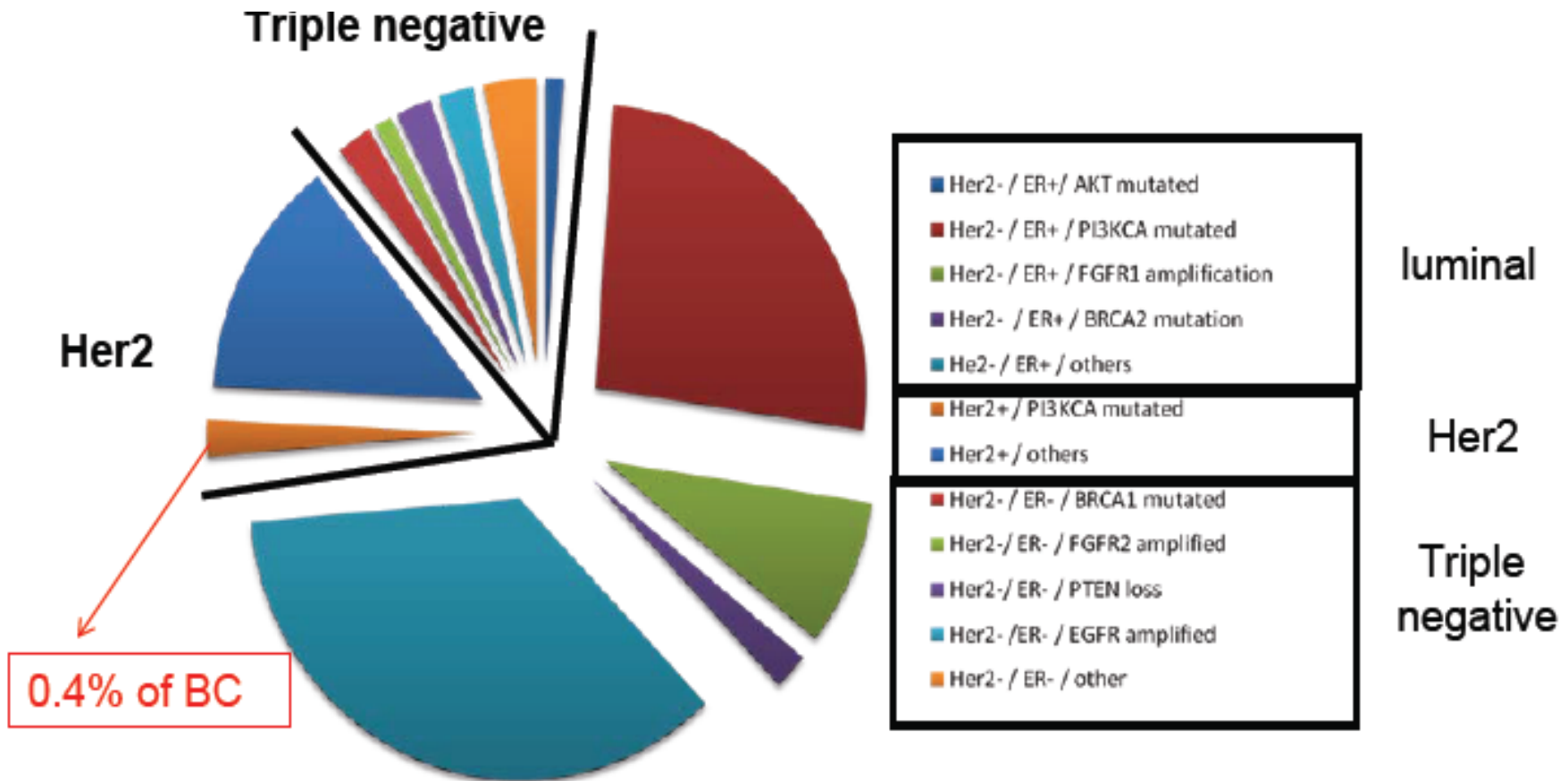
"Ritratti molecolari" dei carcinomi mammari umani



Sottotipi di carcinoma della mammella definiti con l'immunoistochimica



Epidemiologia molecolare del carcinoma mammario metastatico: frammentazione e riduzione delle casistiche



- Le dimensioni del problema
- Come si manifesta
- Le diverse facce del cancro della mammella
- **Chirurgia**
- Terapia adiuvante e neoadiuvante
- La fase avanzata o metastatica
- Uno sguardo al futuro prossimo

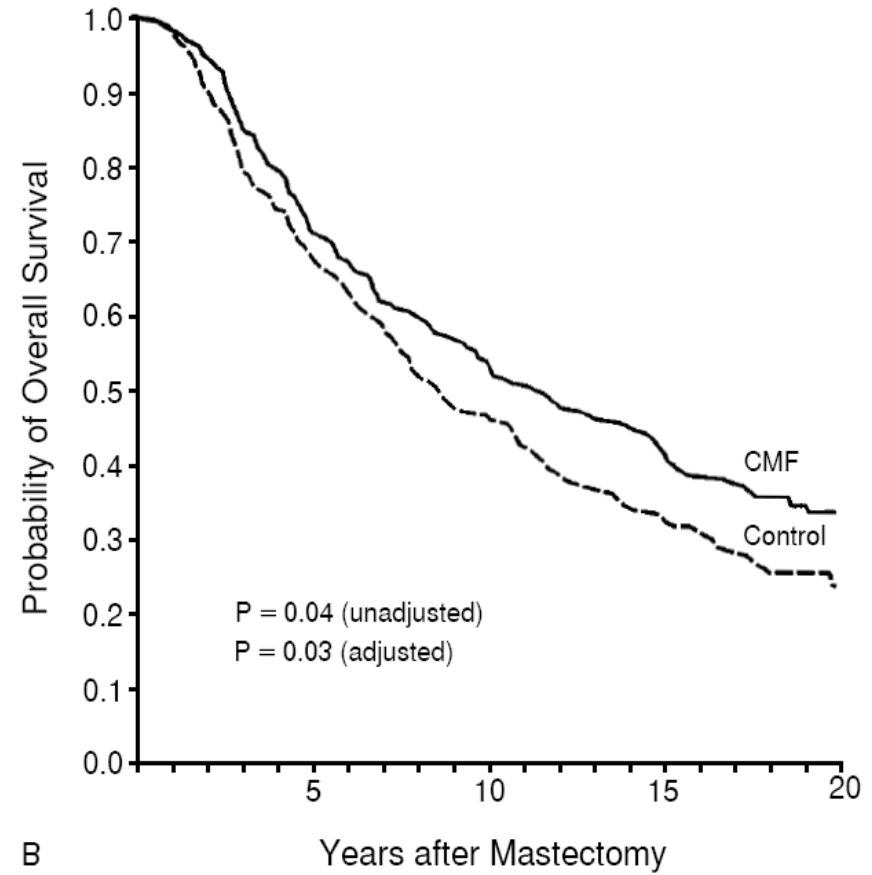
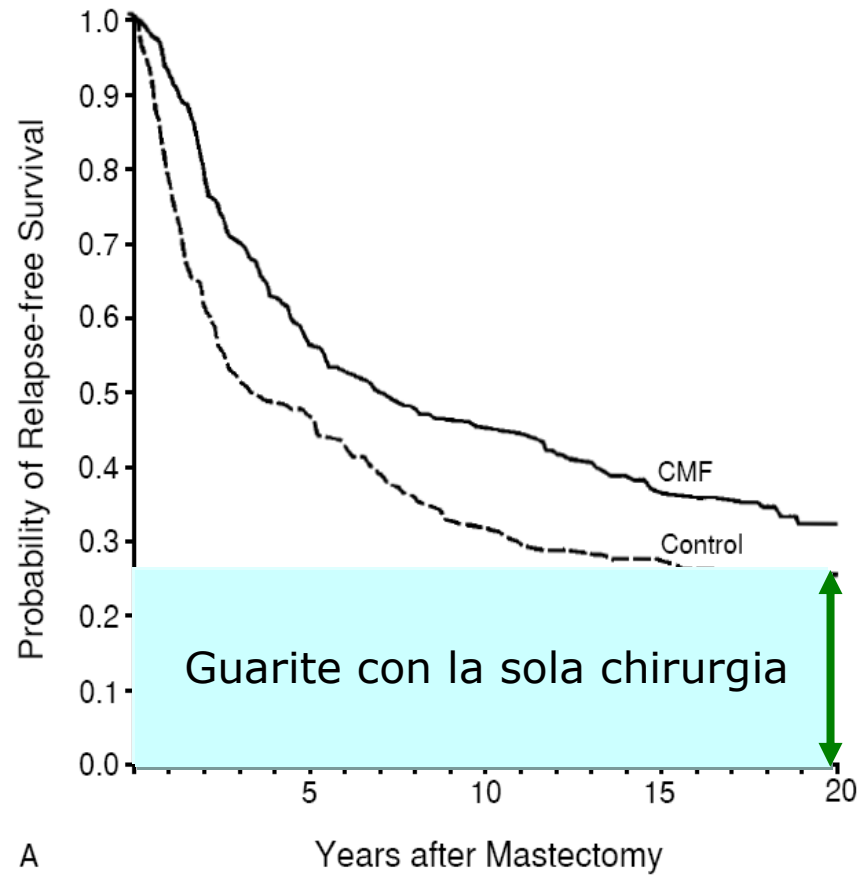
Terapia chirurgica



William Stewart Halsted (1852-1922)

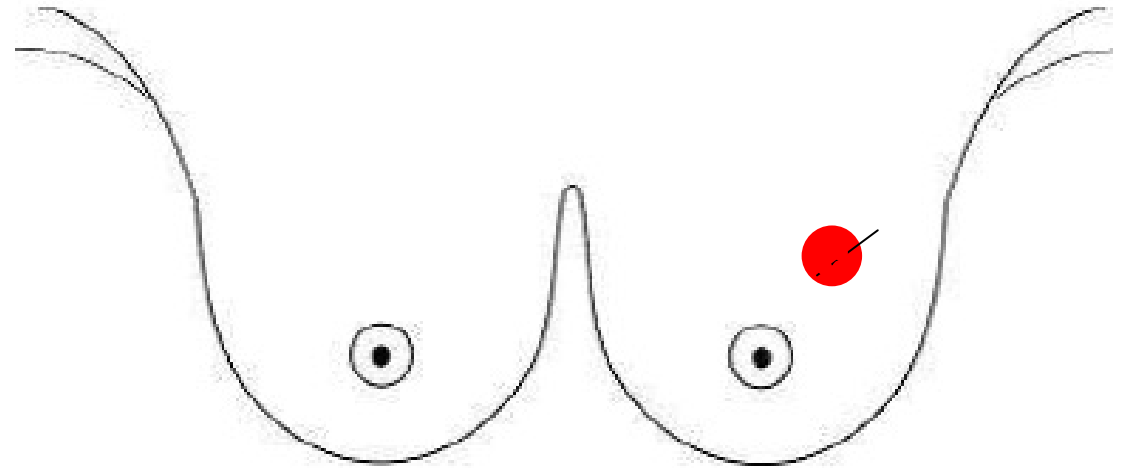
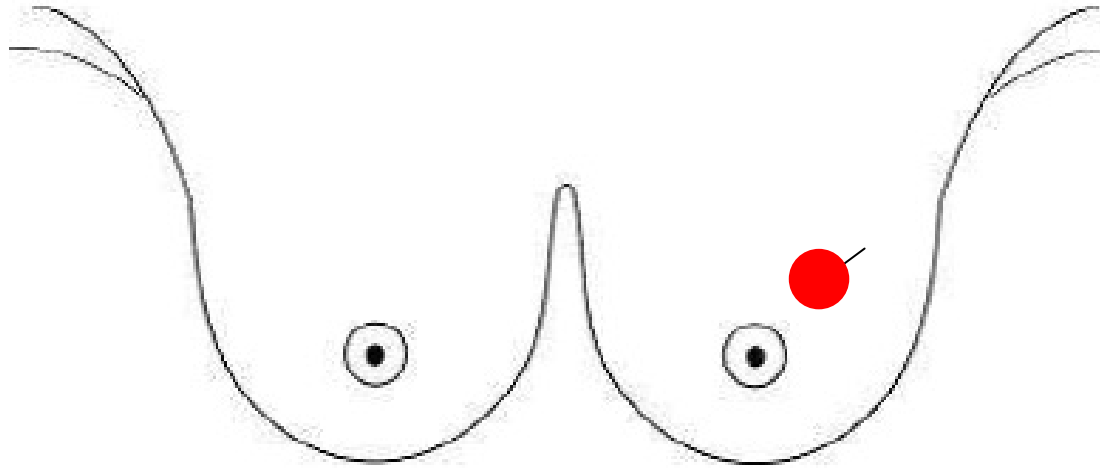


Terapia chirurgica



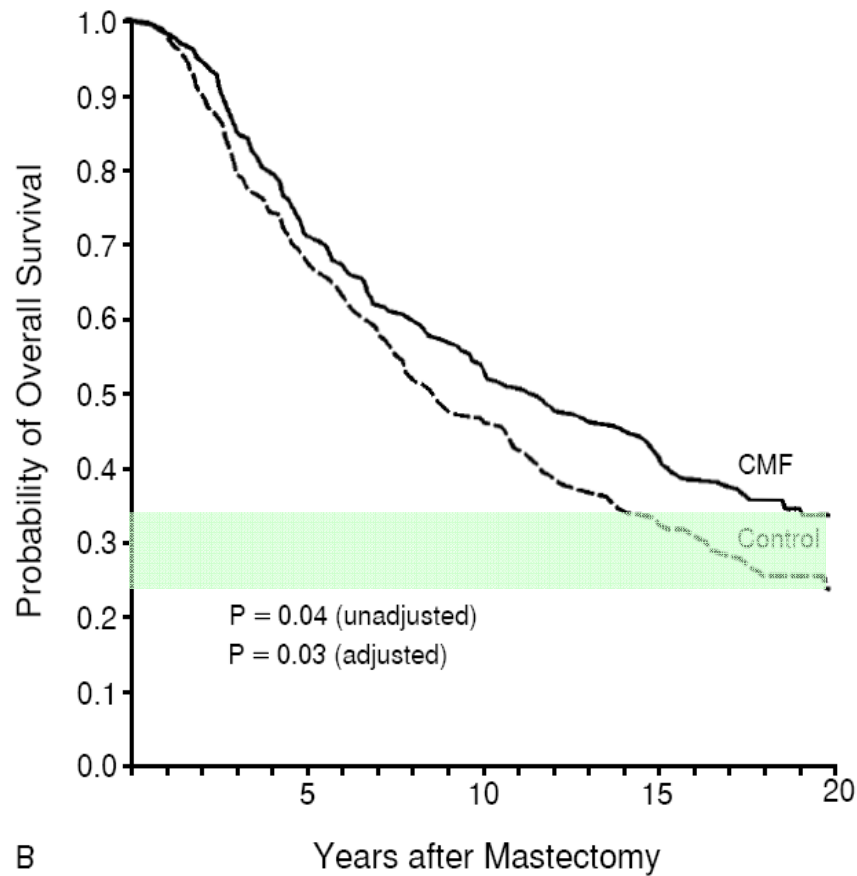
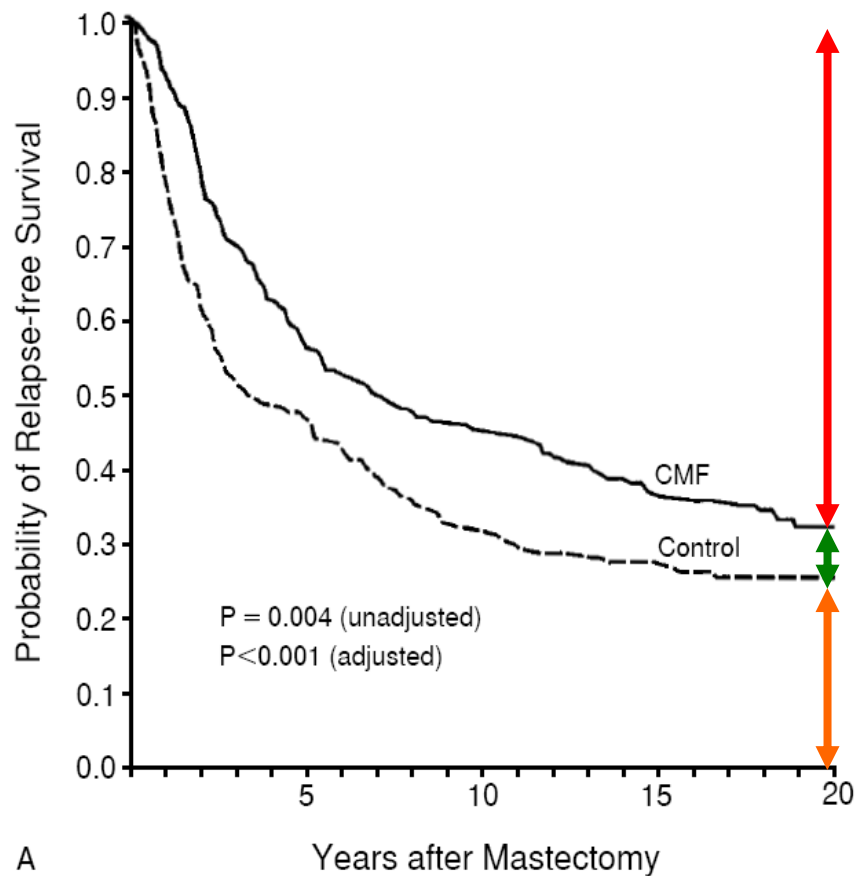
- Le dimensioni del problema
- Come si manifesta
- Le diverse facce del cancro della mammella
- Chirurgia
- **Terapia adiuvante e neoadiuvante**
- La fase avanzata o metastatica
- Uno sguardo al futuro prossimo

Perchè fare terapie mediche dopo che il tumore è stato asportato “completamente”?

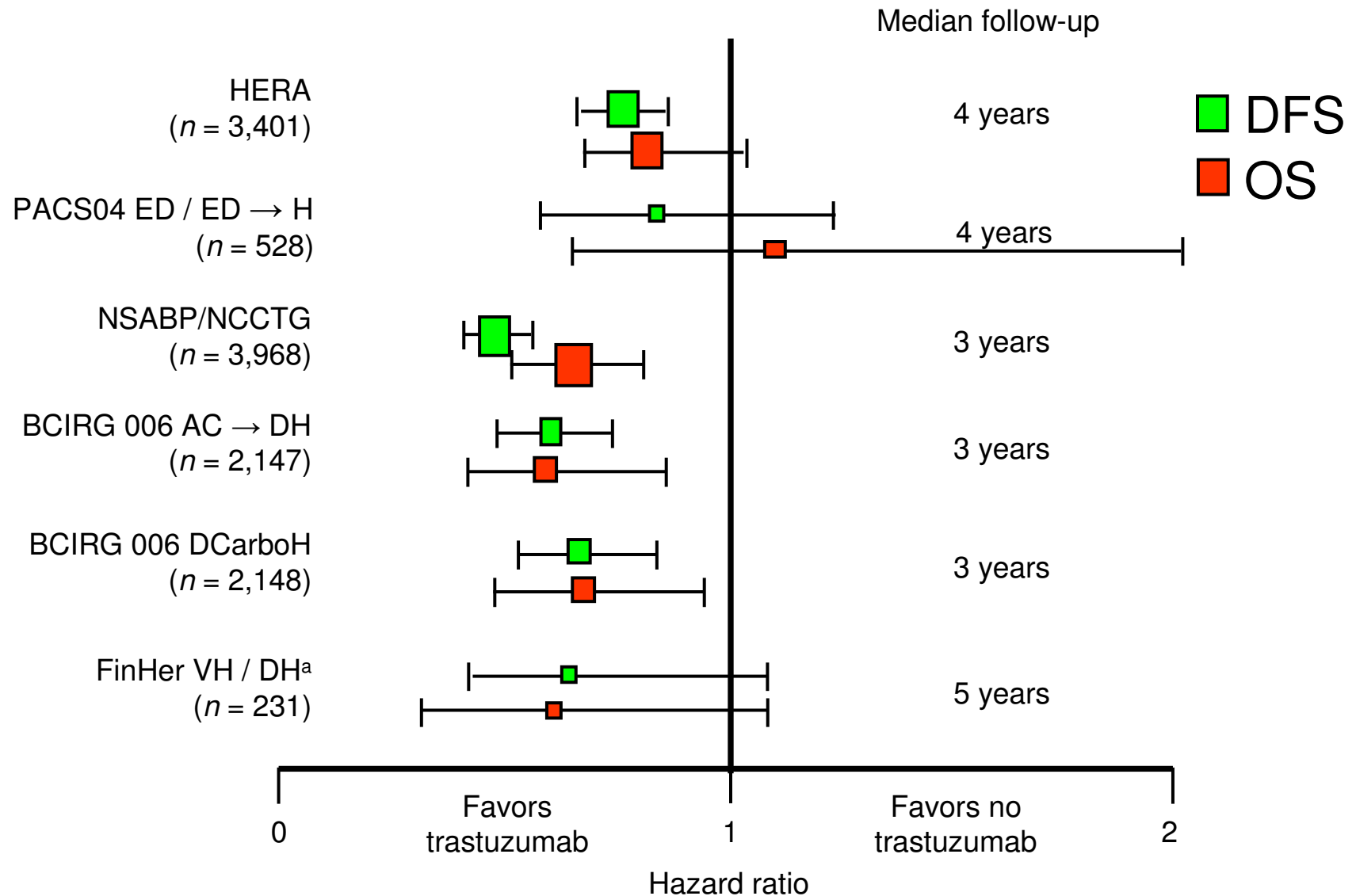


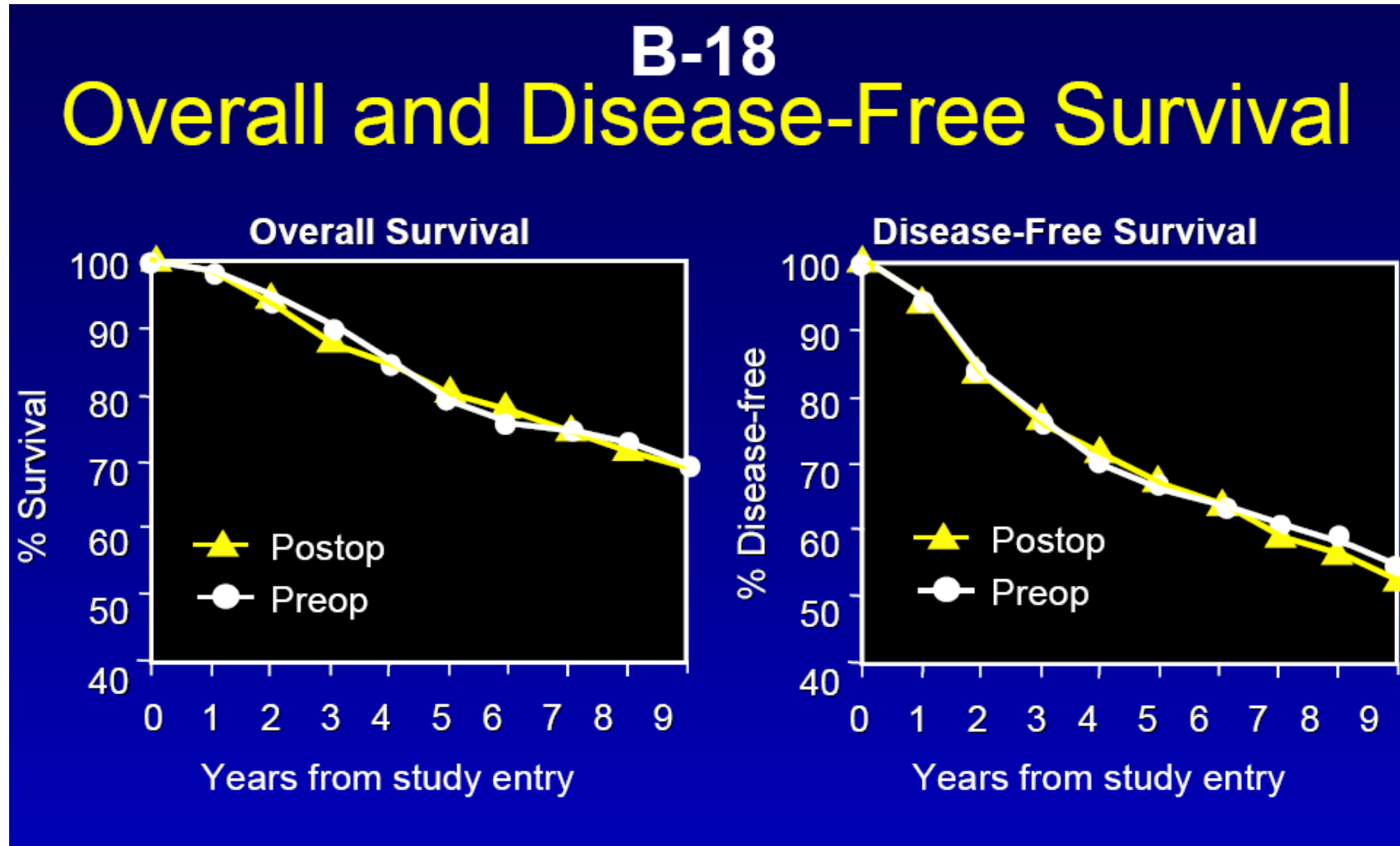
- **Ormonoterapia:** solo malattia RE+
 - Premenopausa: tamoxifene, LHRH analoghi
 - Postmenopausa: tamoxifene, inibitori aromatasi
- **Chemioterapia:** malattia RE- e/o HER2 positiva e/o casi selezionati di malattia RE+
 - Antracicline e/o taxani (variamente associati a ciclofosfamide, 5-fluorouracile, metotrexate, carboplatino)
- **Terapie antiHER2:** solo malattia HER2 positiva
 - trastuzumab

Terapia adiuvante: terapia delle micrometastasi (che possono esserci oppure no)



Adjuvant Trastuzumab Trials >14,000 pts





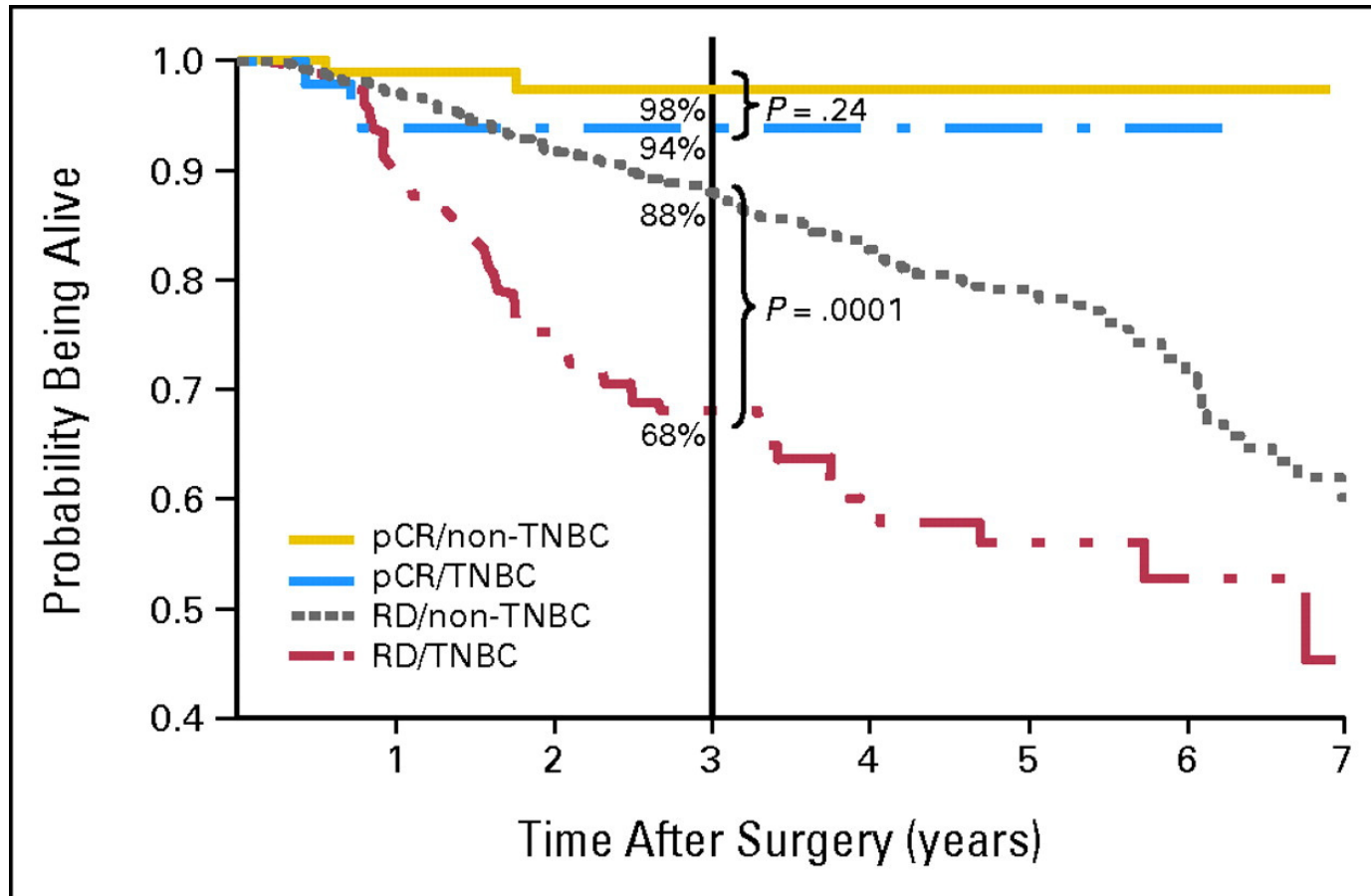
Quando possiamo proporre ad una paziente con carcinoma mammario operabile una chemioterapia neoadiuvante?

A tutte le Pazienti che sappiamo
sarebbero comunque candidate ad una
chemioterapia adiuvante possiamo
offrire una chemioterapia neoadiuvante

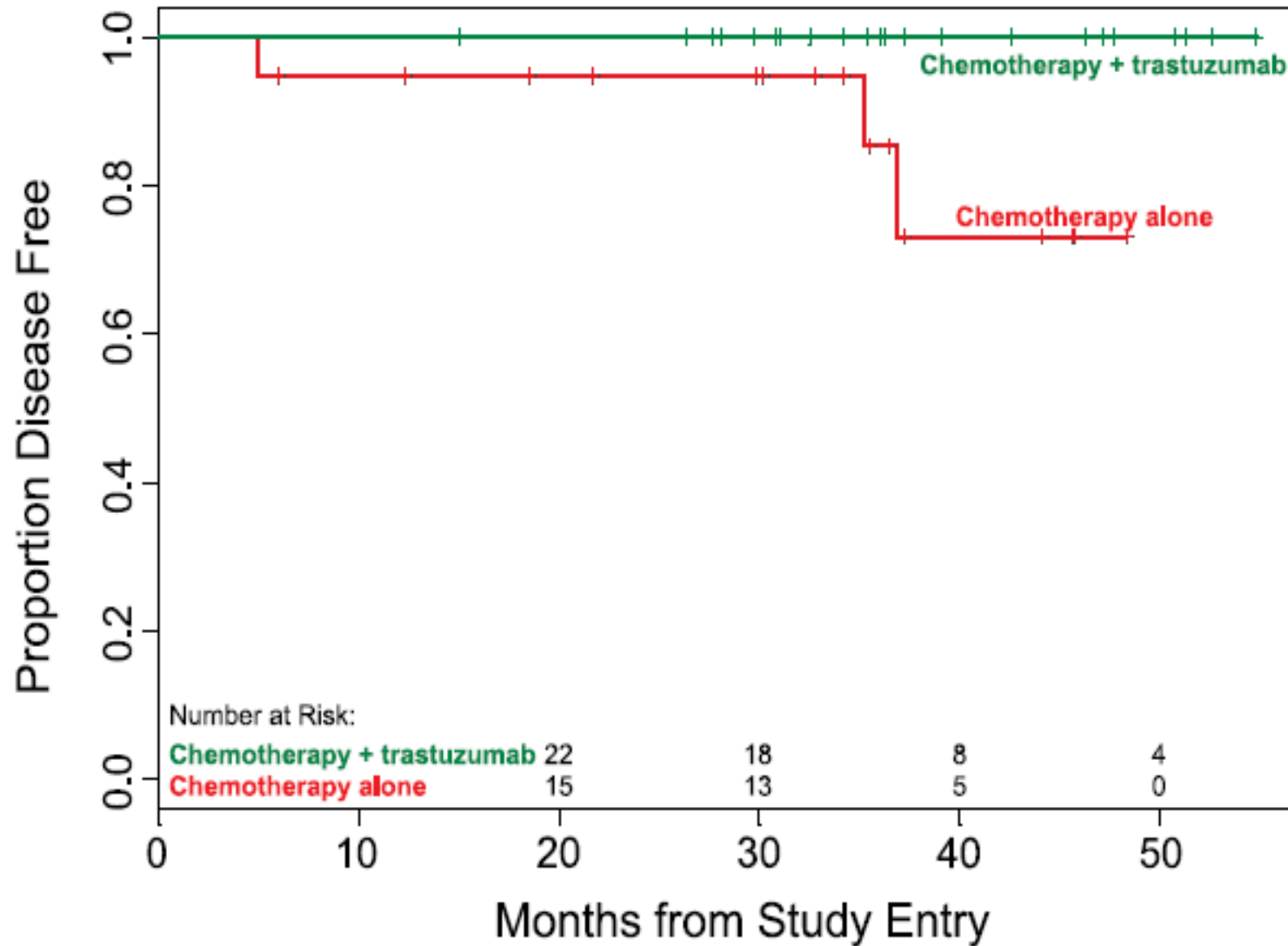
Se l'indicazione ad una chemioterapia
sistemica è incerta, è preferibile iniziare
con la terapia chirurgica

- Consentire chirurgia conservativa
- Fornire informazioni prognostiche
- Anticipare risultati che richiedono migliaia di Pazienti in fase adiuvante
- Testare ipotesi biologiche

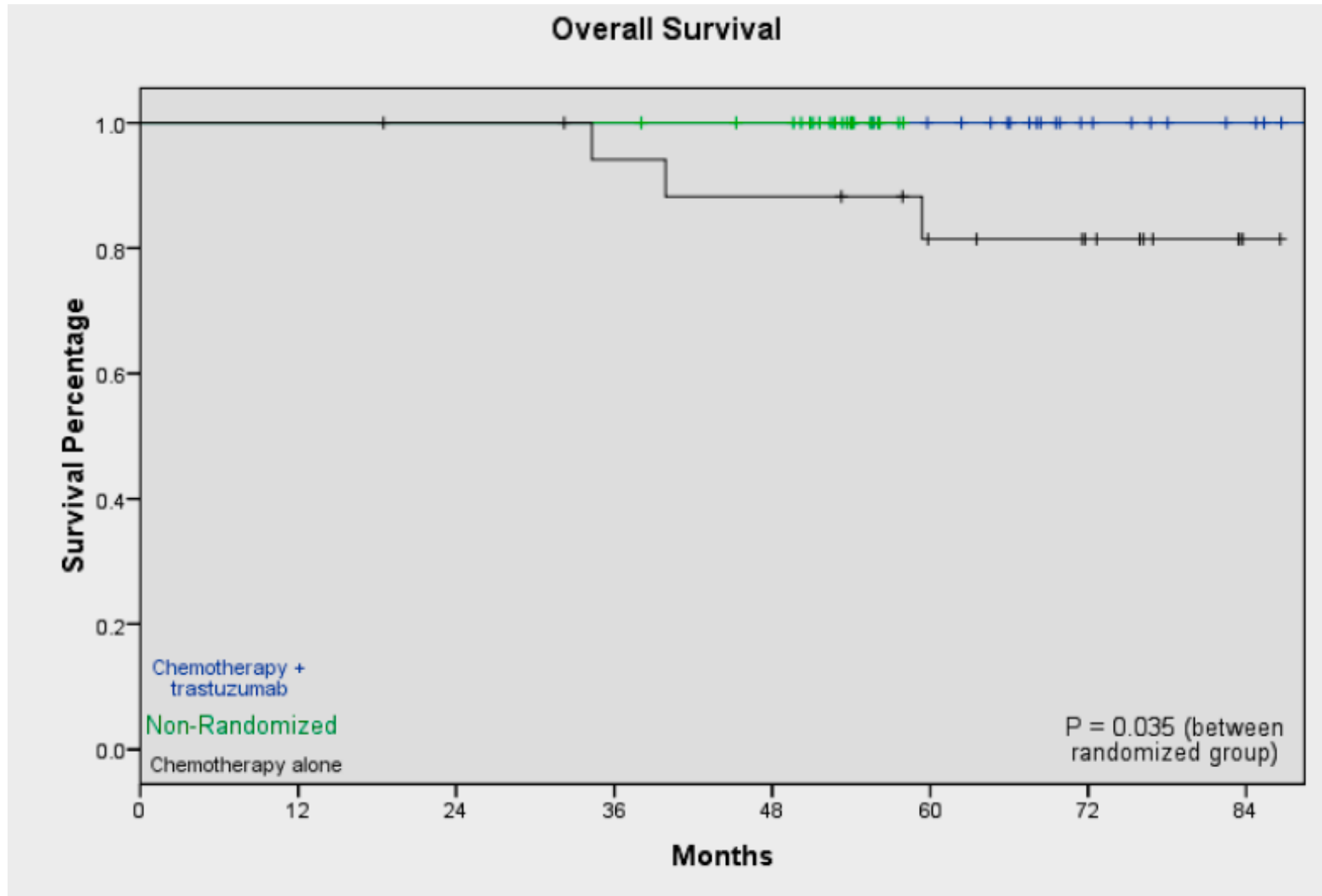
Overall survival as a function of response to chemotherapy
(pathologic complete response v residual disease) and triple-negative status



Disease-free survival of randomized study population



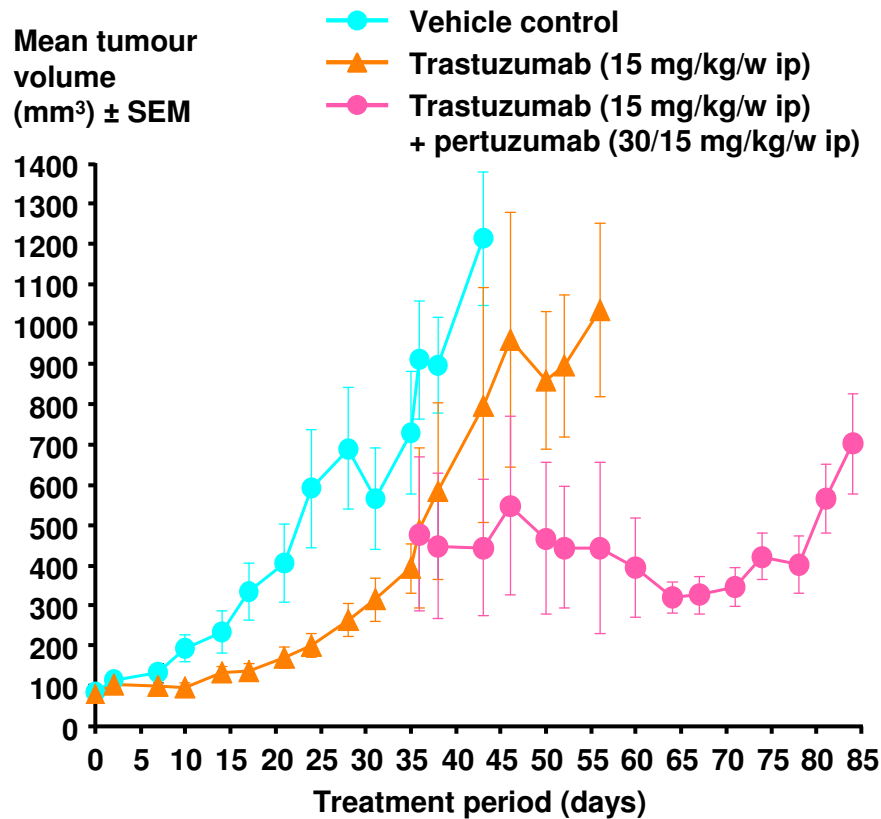
MD Anderson Neoadjuvant Trial - OS at 72 months FU



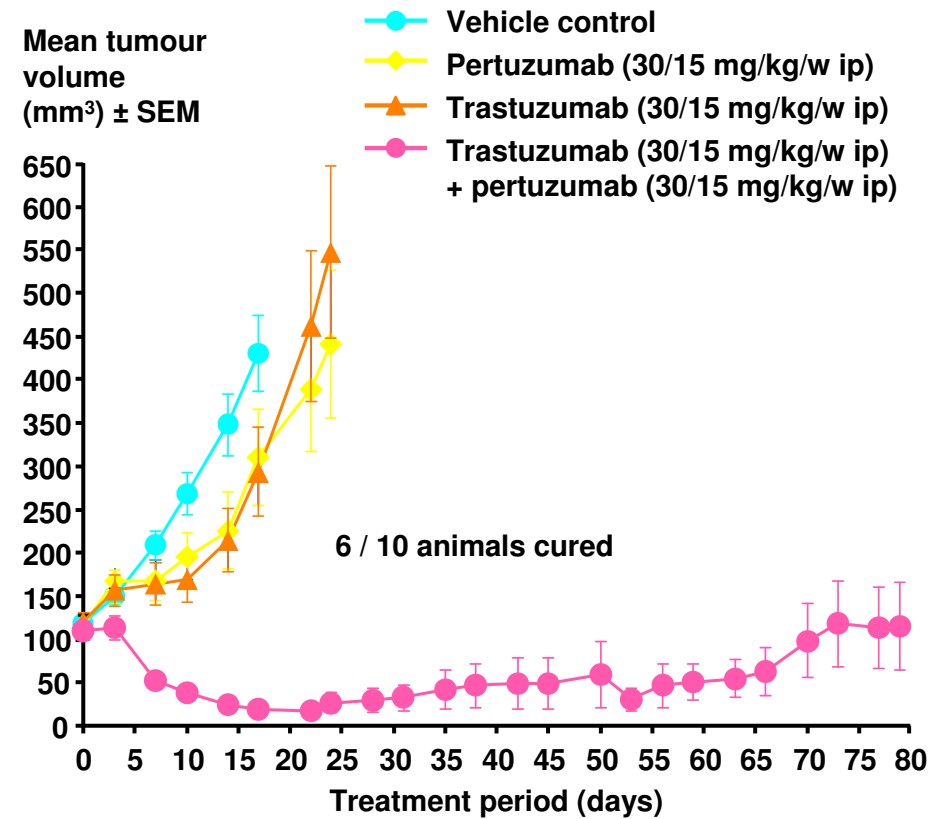
Pertuzumab in HER2-positive breast cancer xenograft model KPL-4

Pertuzumab treatment after progression under Trastuzumab

Trastuzumab + pertuzumab initial combination



Scheuer, unpublished data



Friess et al 2006

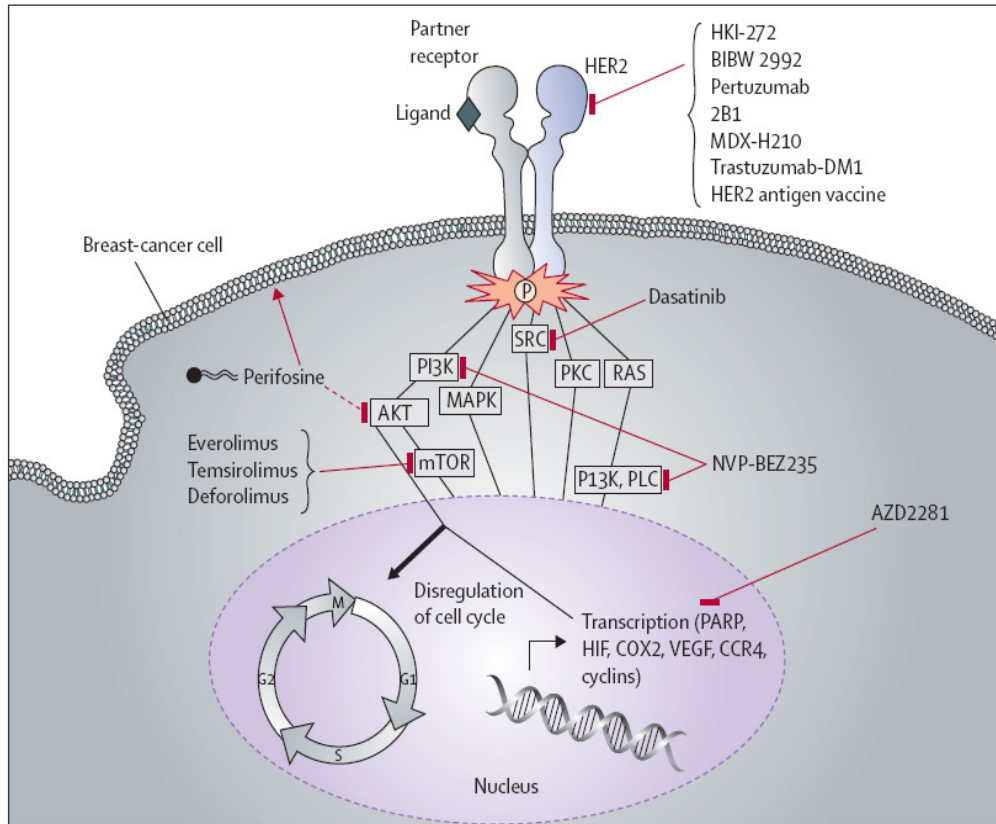
- Le dimensioni del problema
- Come si manifesta
- Le diverse facce del cancro della mammella
- Chirurgia
- Terapia adiuvante e neoadiuvante
- **La fase avanzata o metastatica**
- Uno sguardo al futuro prossimo

Terapia sistemica della fase avanzata (o metastatica)

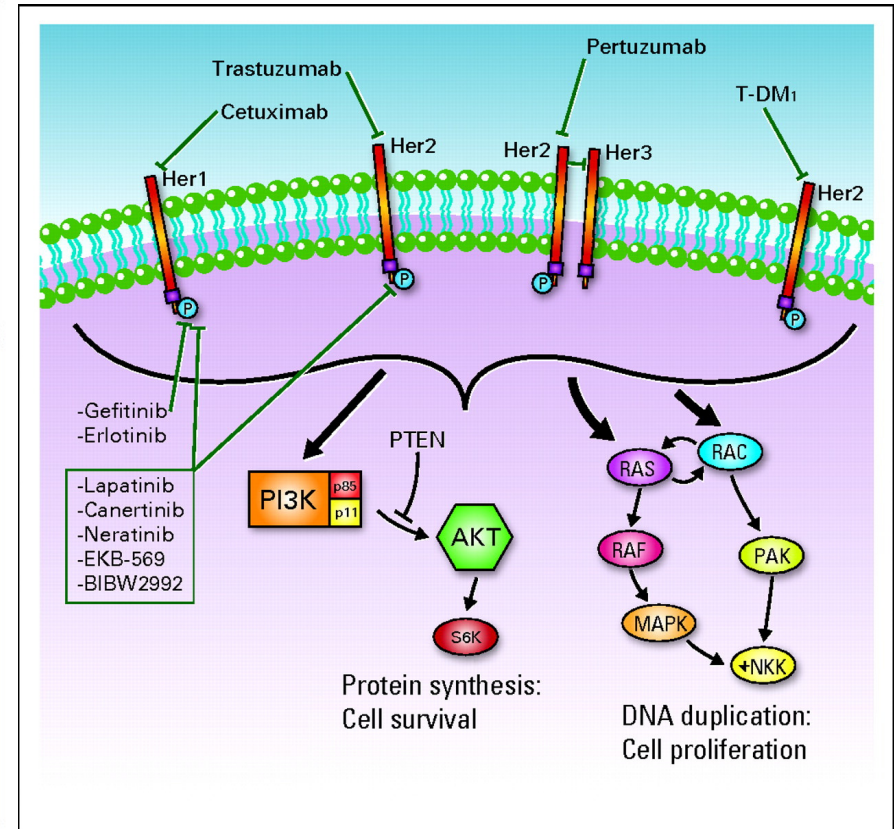
- **Ormonoterapia:** solo malattia RE+
 - Stessi farmaci della terapia adiuvante + progestinici + fulvestrant
- **Chemioterapia:** malattia RE- e/o HER2 positiva e/o casi selezionati di malattia RE+
 - Stessi principi attivi della terapia adiuvante + capecitabina, vinorelbina, vinblastina, gemcitabina, mitomicina C, antracicline liposomiali, mitoxantrone,
- **Terapie antiHER2:** solo malattia HER2 positiva
 - Trastuzumab, lapatinib
- **Antiangiogenici:**
 - Bevacizumab

- Le dimensioni del problema
- Come si manifesta
- Le diverse facce del cancro della mammella
- Chirurgia
- Terapia adiuvante e neoadiuvante
- La fase avanzata o metastatica
- **Uno sguardo al futuro prossimo**

Terapie a "bersaglio molecolare"



Jones KL and Buzdar AU, Lancet Oncol 2009

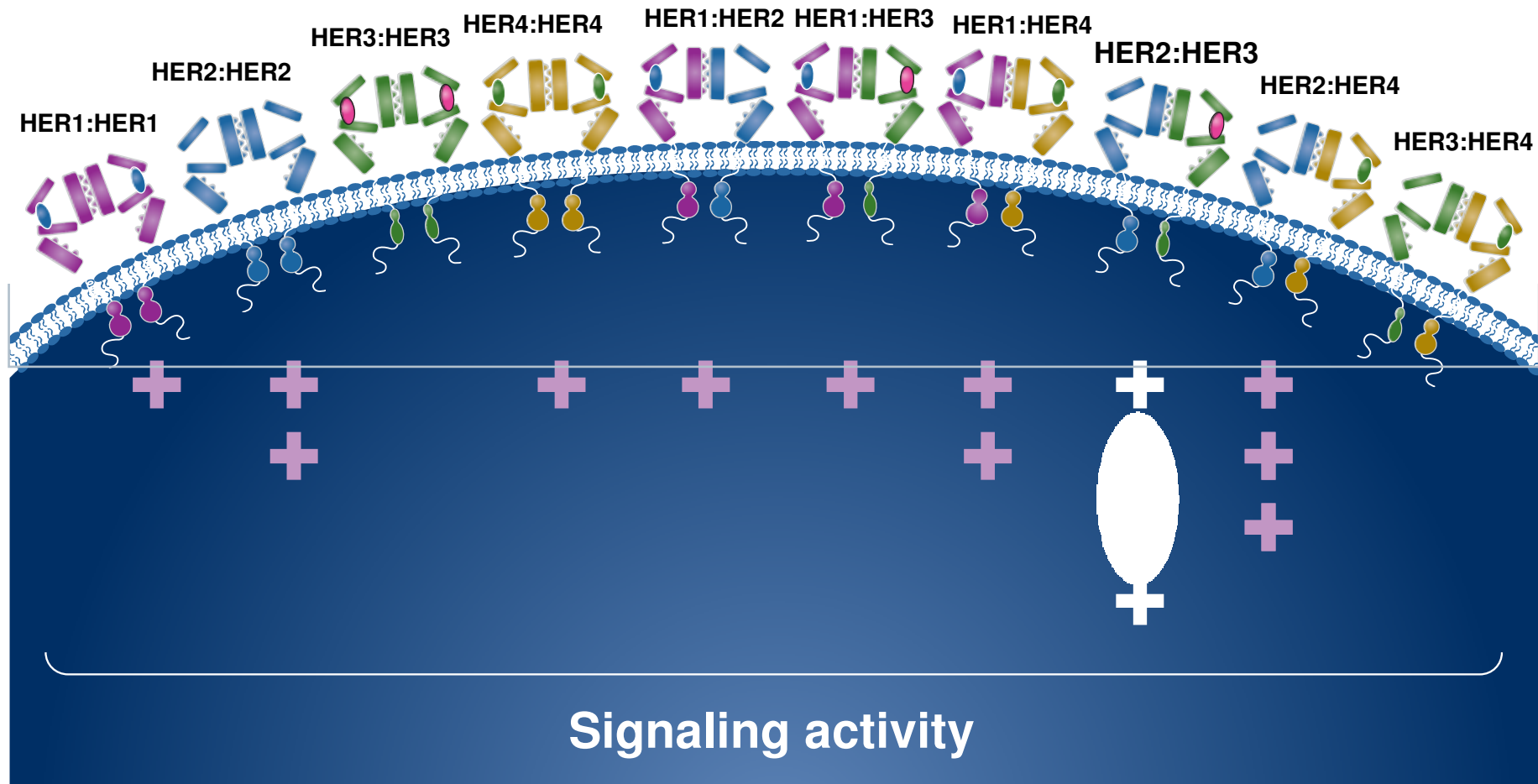


Alvarez R H et al. JCO 2010;28:3366-3379

Pertuzumab

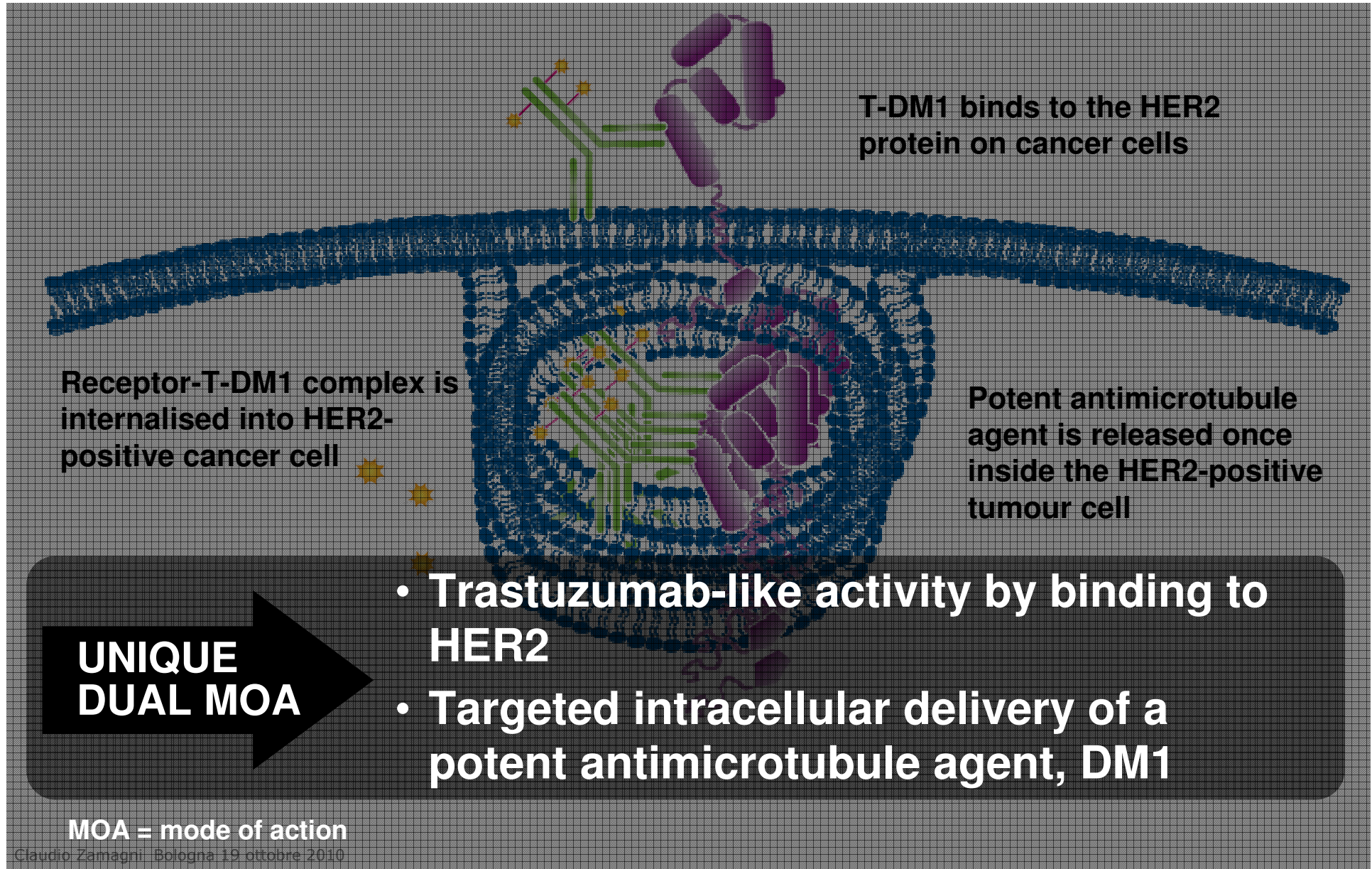
Homodimers

Heterodimers



Tzahar et al. Mol Cell Biol 1996

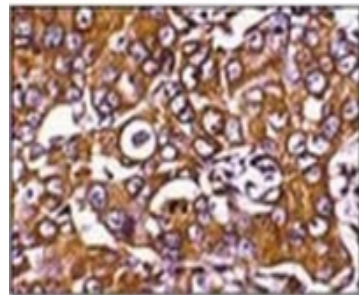
T-DM1 selectively delivers a highly toxic payload to HER2-positive tumour cells



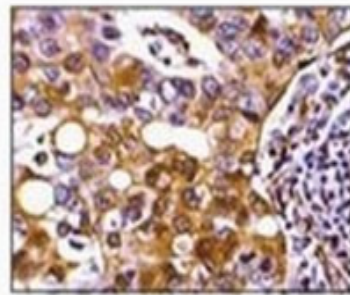
PTEN e risposta al trastuzumab

PTEN expression is a predictor of response to Herceptin and taxol

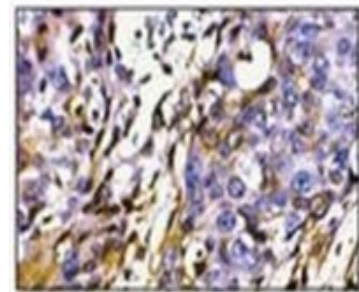
Improves predictive value of erbB2 levels



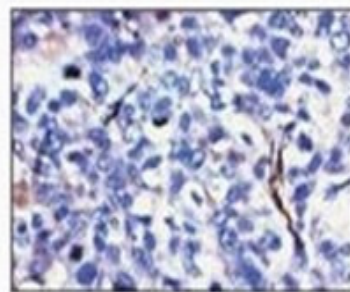
PTEN IRS =12



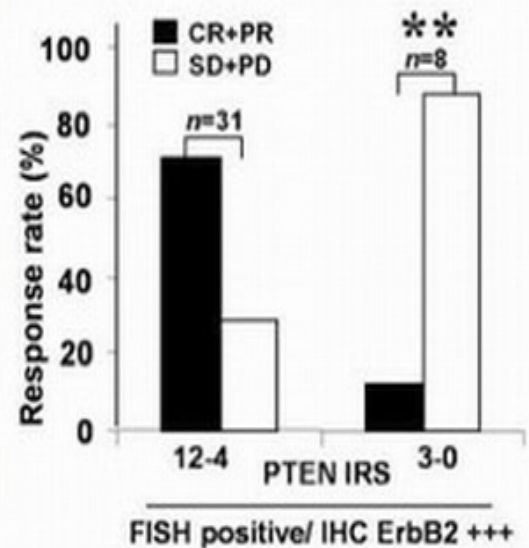
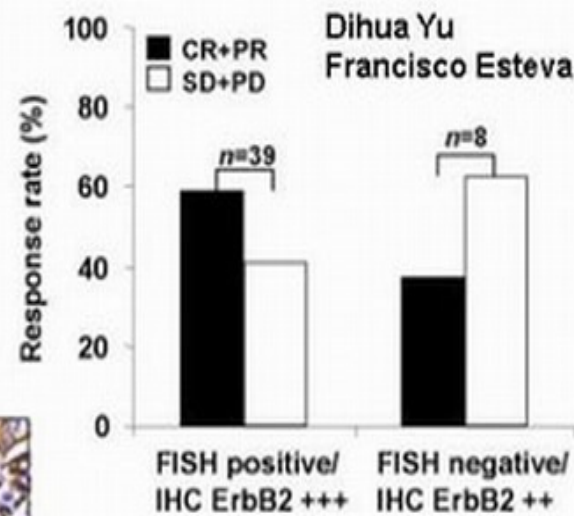
PTEN IRS =9



PTEN IRS =3



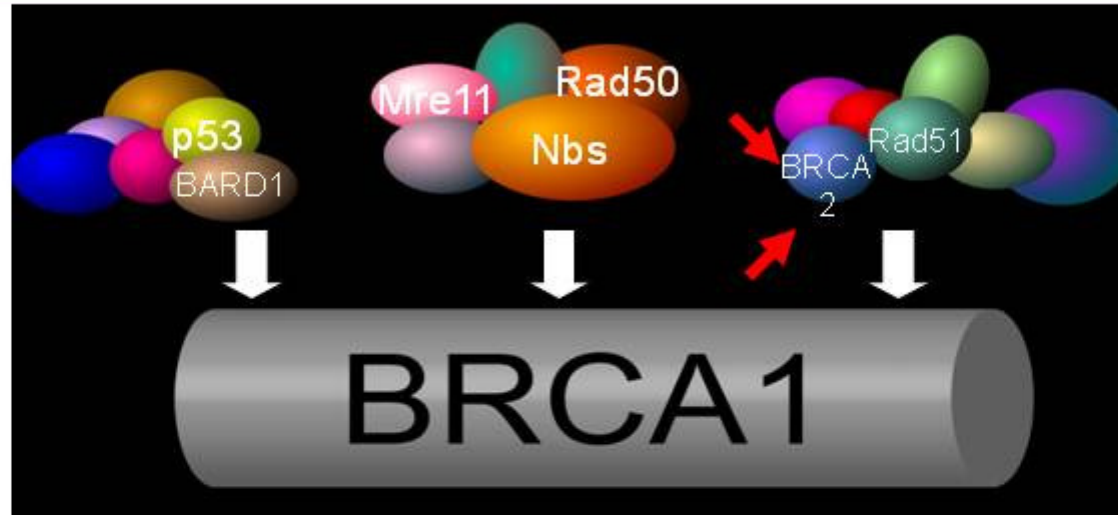
PTEN IRS =0



In erbB-2 FISH positive

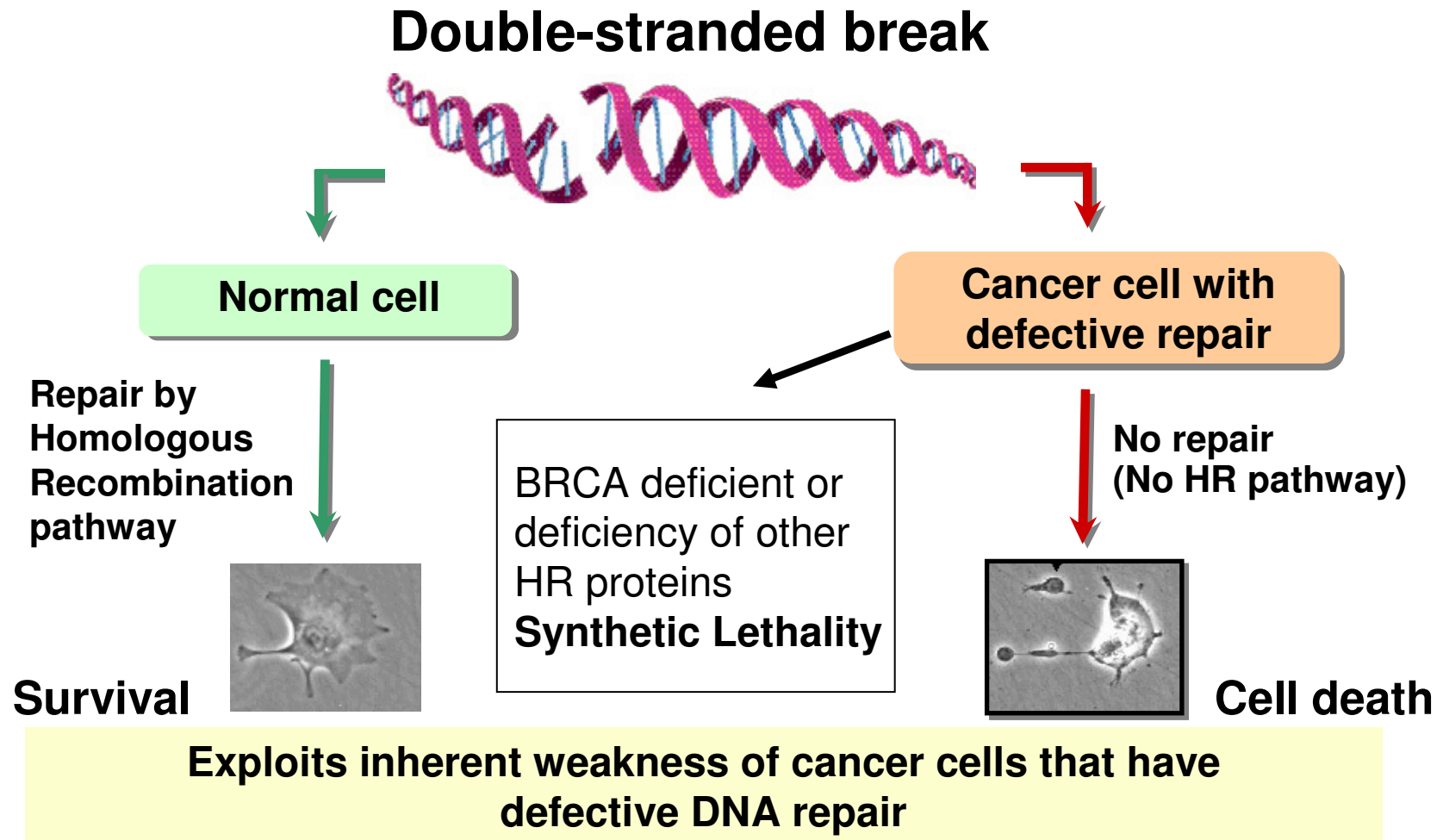
Higher PTEN score = Higher rate of CR+PR

The BRCA1 Protein



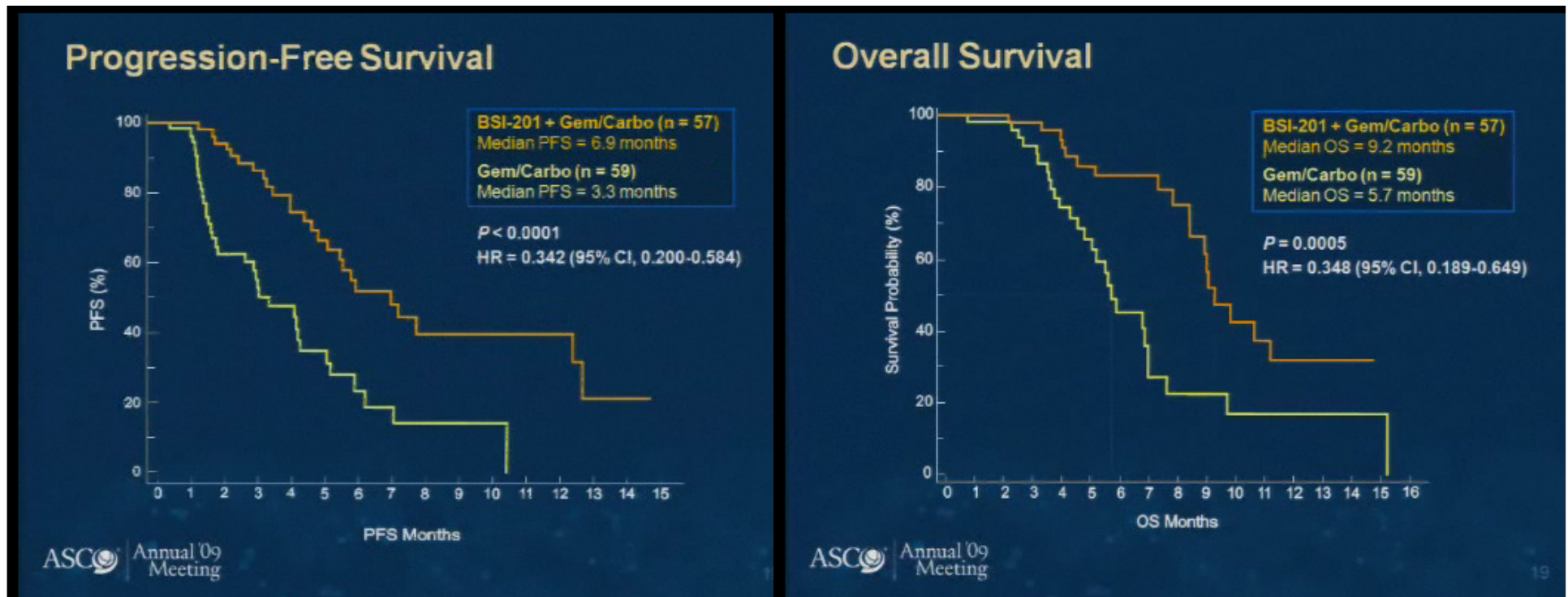
- **Interacts with MANY proteins (including BRCA2) involved in maintaining genomic integrity**
- **Required for efficient repair of DNA damage, particularly homologous recombination**
- **Loss of BRCA1 enhances susceptibility to interstrand crosslinking agents, such as cisplatin and mitomycin c**
- **Loss leads to dependency on other DNA repair pathways, such as base excision repair**

Synthetic Lethality: Targeted killing of cancer cells with defective DNA repair



poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitors in triple-negative advanced breast cancer

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





**PERCORSO
CLINICO-ASSISTENZIALE
DELLA PAZIENTE CON
TUMORE DELLA MAMMELLA**

NEL
POLICLINICO S. ORSOLA-MALPIGHI

Oltre 1300 Pazienti dal 2005

Unità Operative di riferimento del Percorso:

Radiologia Canini – Centro Mammografico

Chirurgia Generale Taffurelli
Chirurgia Generale Minni

Oncologia Medica Zamagni
Oncologia Medica Martoni

Anatomia e Istologia Patologica Grigioni

Radioterapia Barbieri
Radioterapia Mazzarotto

ICM

Consulenze:

Chirurgia Plastica Cipriani
Medicina Nucleare Franchi
Medicina Fisica e Riabilitazione Taricco
Genetica Medica Romeo
Dipartimento Psicologia Università di Bologna

Farmacia Puggioli

Paziente con recidiva locale linfangitica

- All'età di 37 anni

Quadrantectomia SE della mammella sn per ca. duttale infiltrante G2 con meta. a 2/16 linfonodi ascellari omolaterali pT1c pN1 M0 con RE+60% RPg+60%, HER2 2+ (FISH non eseguita), basso indice proliferativo (< 10%)

Chemioterapia adiuvante (in altra sede): FEC90 per 6 cicli e successiva radioterapia complementare; rifiutò l'ormonoterapia adiuvante proposta (leuprolide e tamoxifene)

5 anni più tardi:

- Exeresi di recidiva cutanea sulla mammella sn;
- E.I.: infiltrazione carcinomatosa del derma, tipo linfangite neoplastica con profilo biologico analogo a quello del primo intervento, ma RE+ 30%, HER2 1+: ora accetta ormonoterapia con leuprolide e tamoxifene

- Un anno più tardi in corso di ormonoterapia comparsa di nuove lesioni cutanee sulla mammella sn, non rilevate, di tipo linfangitico
- Biopsia: linfangite neoplastica cutanea di origine mammaria, RE+80% RPg 1% Ki₆₇ 8%, HER2 1+
- Stadiazione ancora negativa per meta. a distanza
- Rifiuta l'intervento di mastectomia

- Valutata la possibile indicazione a terapia con paclitaxel in associazione a bevacizumab (all'epoca non ancora inserito in PTR)

Bevacizumab in MBC: First-line trials

Efficacy	E-2100		AVADO		Ribbon-1 Capecitabine		Ribbon-1 A/T	
	Control Arm	Beva Arm	Placebo Arm	Beva Arm 7.5/15 mg/kg	Placebo Arm	Beva Arm	Placebo Arm	Beva Arm
PFS months	5.9	11.8	8.2	9/10.1	5.7	8.6	8.0	9.2
HR	0.60 P<.0001		0.86 P=.12 (7.5 mg) 0.77 P=.006 (15 mg)		0.69 P=.0002		0.64 P<.0001	
OS months	25.2	26.7	31.9	30.8/30.3	21.2	29	23.8	25.2
HR	0.88 P=.16		1.05/1.03 P=.72/.85		0.85 P=.27		1.03 P=.83	
SPP months	19.3	14.9	23.7	21.8/20.2	15.5	20.4	15.8	16

- Valutata la possibile indicazione a terapia con paclitaxel in associazione a bevacizumab (all'epoca non ancora inserito in PTR), si opta per monochemioterapia con paclitaxel settimanale (rifiuta terapia alopecizzante)
- Dopo 5 mesi di terapia con paclitaxel settimanale 80 mg/mq: alopecia completa e ottima remissione parziale delle lesioni cutanee; parestesie G3 con difficoltà alla deambulazione; continua a rifiutare mastectomia

- Sospeso il paclitaxel per neurotossicità, inizia terapia con capecitabina 2000 mg/mq per 14 gg consecutivi ogni 21: dopo 2 cicli quadro clinico stabile, non ulteriore riduzione delle lesioni cutanee,
- Si decide di associare anche vinorelbina orale 60 mg/mq giorno 1 e 8 ogni 21
- Dopo due cicli di terapia di combinazione miglioramento delle lesioni cutanee: si decide di proseguire con due ulteriori cicli, prima dell'intervento chirurgico (ora accetta l'idea della mastectomia)

Paziente con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo

- Diagnosi di mastite carcinomatosa
cT4d cN1 M0

Biopsia:

carcinoma infiltrante

RE 0% RPg 1% Ki67 61%

HER2 3+ con amplificazione alla FISH

- successiva

Chemioterapia ad alte dosi sequenziali (studio clinico)

Ciclophosphamide 7 g/mq → metotrexate 8 g/mq + vincristina 2 mg
→ L-Pam 180 mg/mq + mitoxantrone 60 mg/mq → reinfusione PBPC

- Seguita da

Mastectomia destra con linfadenectomia ascellare omolaterale

Carcinoma duttale infiltrante G3 LVI + N+ 36/37

RE0% RPg 0.5 % Ki67 65% HER2 3+

Risposta patologica:

GRT 3 sec. Myller-Payne (riduzione 30-90%) e GRT C (linfonodi positivi con evidenza di risposta patologica parziale)

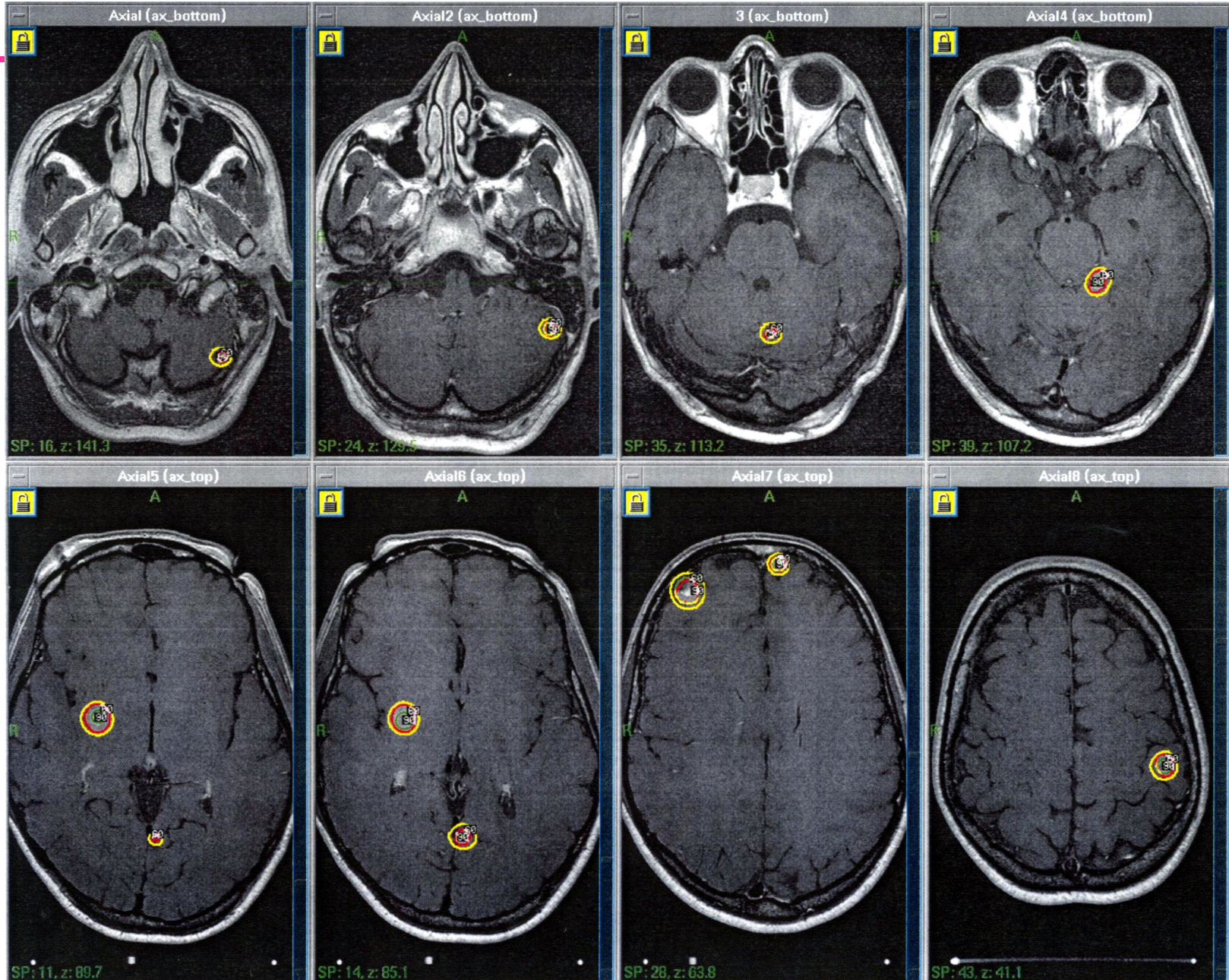
- Dopo l'intervento paclitaxel settimanale adiuvante (per 12 settimane)

- Al termine della chemioterapia con paclitaxel

TC Total-body CT: meta. polmonari (bilaterali multiple) e meta. cerebrali (4)

Asintomatica

RM cerebrale : 9 metastasi



- Quindi:
Radiochirurgia (γ -knyfe) sulle 9 lesioni
 - Seguita da
Radioterapia sulla parete toracica
e radioterapia panencefalica (300 cGy x 10)
- Inizia vinorelbina 25 mg/mq/settimana +
trastuzumab

- Durante la prima somministrazione di trastuzumab, dopo circa 45 minuti dall'inizio dell'infusione, insorgenza di malessere generale, sensazione di freddo, brividi scuotenti, rapidamente seguiti da febbre (oltre 39 °C)
- Subito sospesa l'infusione di trastuzumab.
- Praticato Flebocortid 500 mg ev e Trimeton una fiala ev, con progressivo miglioramento dei sintomi, per cui dopo un'ora dalla completa risoluzione della reazione, si riprende, senza ulteriori problemi, l'infusione di trastuzumab
- Ai cicli successivi nessuna ulteriore reazione acuta

- 7 mesi dopo l'inizio della terapia con vinorelbina e trastuzumab: remissione completa delle meta. polmonari e 5 nuove meta. cerebrali (valutazione TC e RM)
- Per cui:
Radiochirurgia (γ -knife) sulle 5 meta. cerebrali

- Dopo ulteriori 6 mesi (in corso di VNR + trastuzumab)
Comparsa di nodulo nella mammella sinistra con adenopatie
ascellari omolaterali

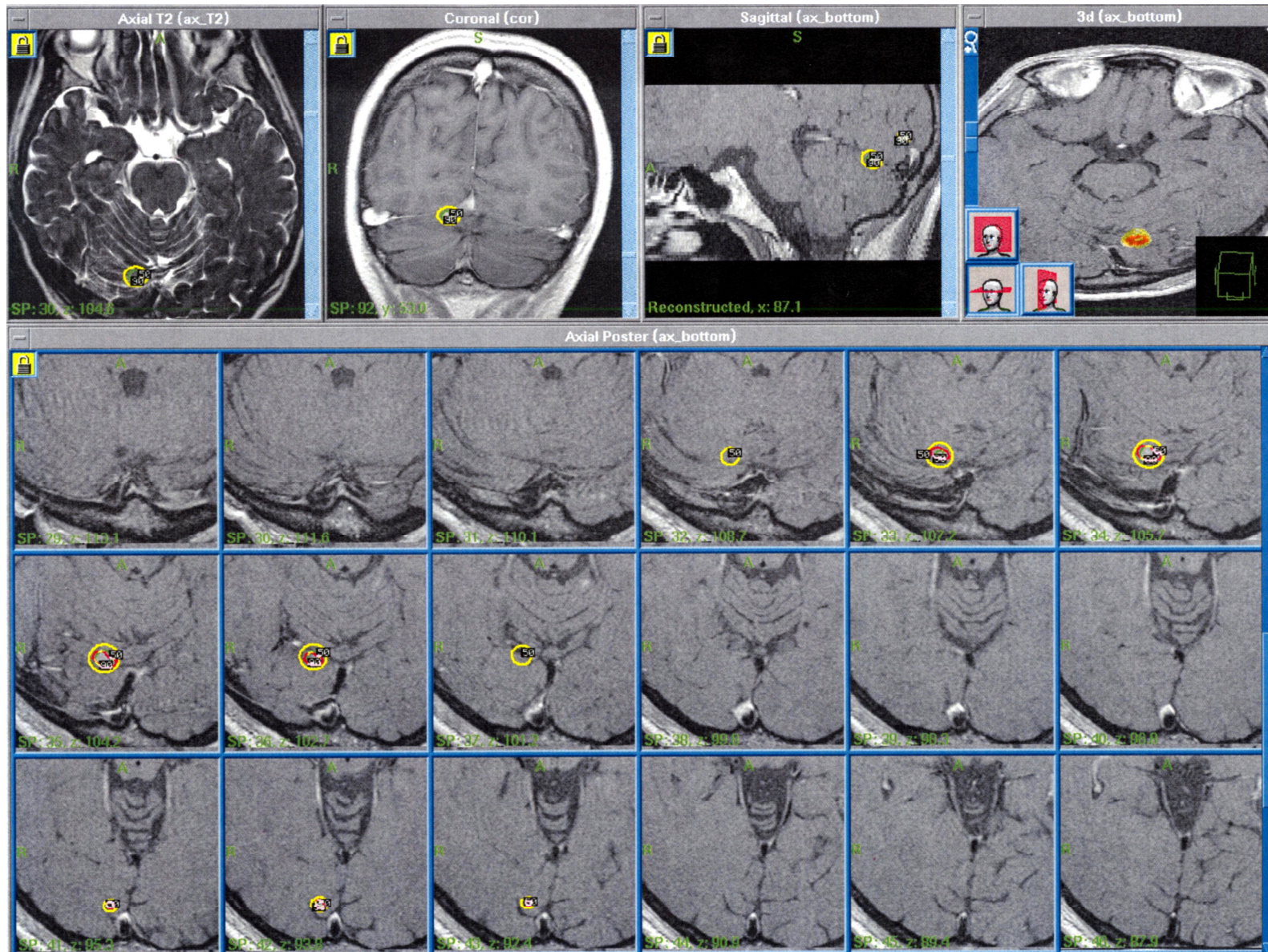
RM cerebrale: remissione completa di tutte le lesioni cerebrali, ad eccezione di una (cerebellare) lievemente aumentata (< 15%)

Persiste RC a livello polmonare

- Esegue:
Quadrantectomia della mammella sinistra con linfadenectomia
ascellare omolaterale: DI: linfonodo intramammario metastatico e
meta a 13/49 linfonodi ascellari
RE 0% PRPg 0% Ki67 44% HER2 2+ con amplificazione alla FISH

Ulteriore lieve incremento della nota lesione cerebellare a 4 mesi
dalla valutazione precedente

PV – Caso clinico



- Pertanto:

Radiochirurgia (γ -knife) sulla lesione cerebellare

Stop vinorelbina e trastuzumab

Inizia capecitabina in monoterapia

- Dopo 6 mesi:

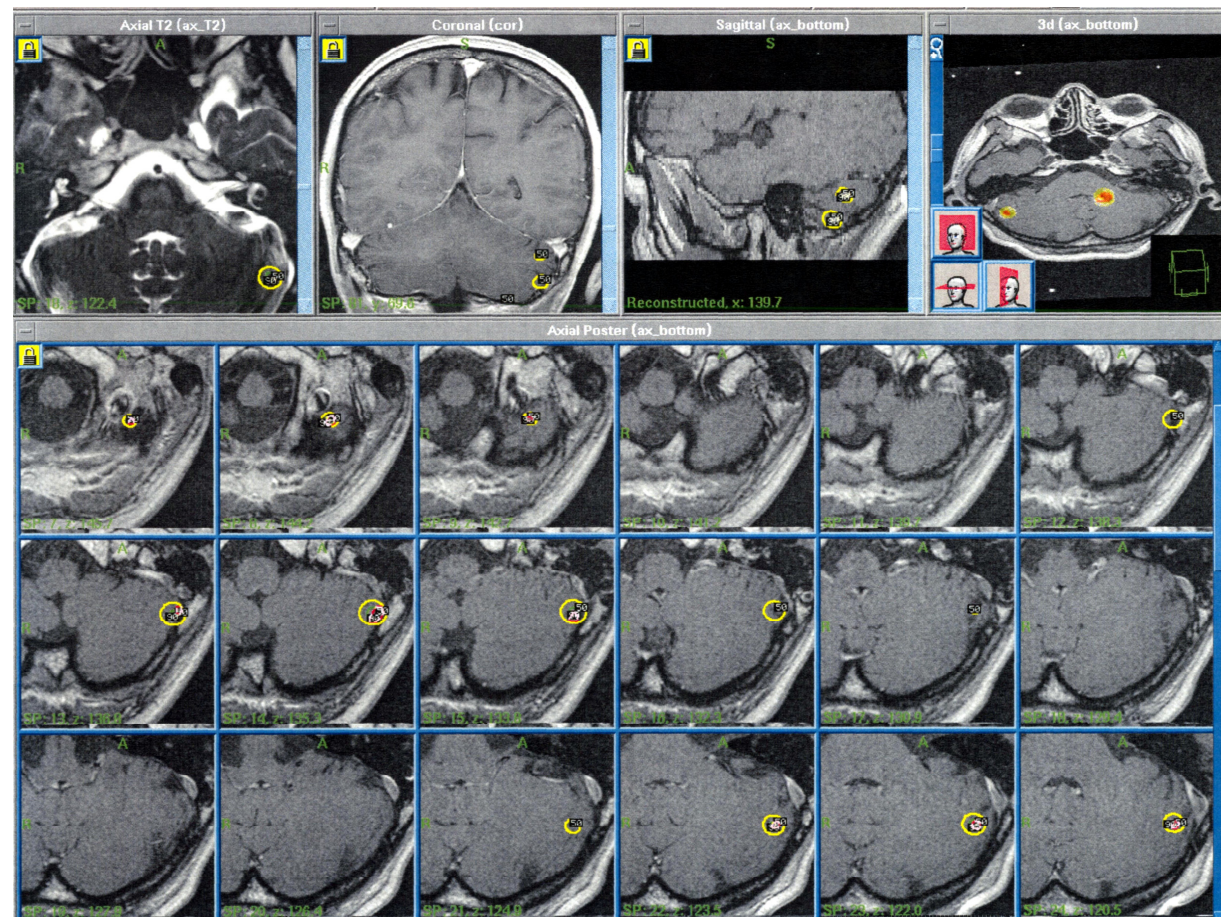
Progressione a livello polmonare e dei linfonodi laterocervicali

Inizia carboplatino in monoterapia

- Reazione di ipersensibilità al 6° ciclo di carboplatino (a $\frac{3}{4}$ dell'infusione senso di soffocamento, dispnea, eritema diffuso, dolore lombare): sospesa l'infusione, praticato Trimeton una fl ev, Flebocortid 1000 mg/ev, con progressiva risoluzione della reazione

- Dopo 6 mesi di terapia con carboplatino:

Progressione a livello cerebrale: radiochirurgia (γ -knife),
riprende trastuzumab come agente singolo



- Dopo ulteriori 4 mesi:

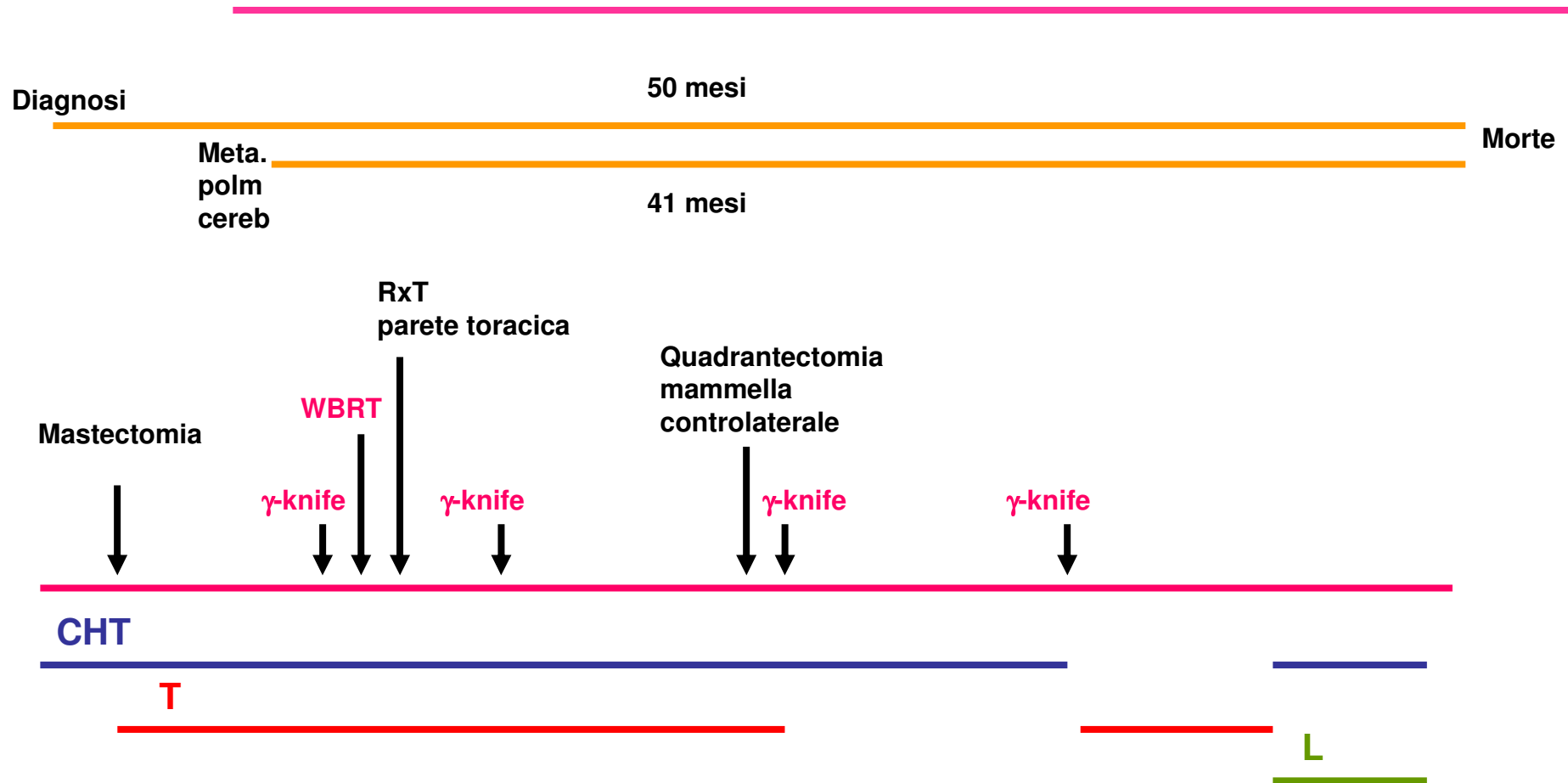
Progressione a livello polmonare e multiple nuove lesioni cerebrali: non più indicata radiochirurgia;

Inizia lapatinib e capecitabina (expanded access program) con remissione parziale a livello polmonare e cerebrale

- 7 mesi più tardi

Ricovero per vomito persistente; dimessa contro il parere dei sanitari con febbre e lieve dispnea; dopo pochi giorni decesso improvviso, oltre 40 mesi dopo la diagnosi di metastasi cerebrali e polmonari

PV – Riassunto dei trattamenti



CHT: chemioterapia
T: trastuzumab
L: lapatinib (“extended access”)

PARP inhibitors

- BRCA1-pathway dysfunction common in triple-negative breast cancers
- BRCA1/2-deficient cells cannot repair endogenous DNA damage via homologous recombination, and rely for this on base excision repair (BER)
- PARP inhibitors block BER
- BRCA deficient cells should be particularly sensitive to PARP inhibitors
- PARP inhibitors may sensitise cancer cells to DNA-damaging agents

Cleator et al. Lancet Oncol 2007

Bryant et al. Nature 2005

Muñoz-Gómez et al. Biochem J 2005

Annual Age-adjusted Cancer Incidence Rates among Males and Females for Selected Cancers, United States, 1975- 2005

