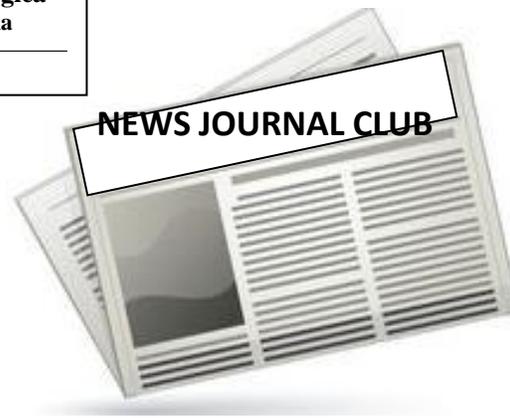




Associazione Italiana Radioterapia Oncologica  
Gruppo di Studio per la Patologia Mammaria



A cura di Luigia Nardone, Fabiana Gregucci, Sara Falivene

---

**Systemic RALA/iNOS Nanoparticles: A Potent Gene Therapy for Metastatic Breast Cancer Coupled as a Biomarker of Treatment.** *McCrudden CM, McBride JW, McCaffrey J, Ali AA, Dunne NJ, Kett VL, Coulter JA, Robson T, McCarthy HO.* *Mol Ther Nucleic Acids.* 2017 Mar 17; 6:249-258.

Doi: 10.1016/j.omtn.2016.12.010.

#### **Obiettivo educativo**

Questo studio ha lo scopo di indagare il potenziale effetto terapeutico dato dalla somministrazione sistemica di una terapia genica nel tumore mammario metastatico su cavie animali. Tale terapia genica si basa sul trasporto di geni di trascrizione (plasmidi) delle sintetasi inducibili dell'ossido nitrico (iNOS) nelle cellule target di tumore mammario. I plasmidi sono veicolati da un vettore peptidico virale mancante di immunogenicità, detto RALA. Quando la trascrizione genica viene attivata si ha la liberazione locale di ossido nitrico (NO), che ad alte concentrazioni (funzionando da gas-trasmettitore) promuove l'apoptosi, inibisce la proliferazione e attenua l'angiogenesi. Inoltre, in quanto radicale libero, causa un danno diretto della doppia elica del DNA. L'attivazione della trascrizione genica viene guidata da 2 possibili sistemi: l'attivatore costitutivo del Citomegalovirus (CMV) o il regolatore trascrizionale dell'osteocalcina umana (hOC).

#### **Principali risultati**

I sistemi nanoparticellari (RALA/CMV-iNOS e RALA/hOC-iNOS) con diametro di circa 60 nm, sono stati testati sia in vitro su varie linee cellulari di tumore mammario derivante da sito metastatico, sia in vivo su topi infettati con cellule altamente aggressive di tumore mammario. I test in vitro sono andati a valutarne, con risultati favorevoli, le caratteristiche fisiche, bio-genetiche e di immunoreattività che le rendono adeguate alla somministrazione in vivo. La somministrazione sistemica nelle cavie che presentavano micrometastasi di tumore mammario, ha mostrato rispetto ai casi controllo un aumento della sopravvivenza mediana statisticamente significativo (38.8 giorni con terapia RALA/hOC-iNOS [ $p=0.001$ ] e 40 giorni con terapia RALA/CMV-iNOS [ $p>0.001$ ]). Altro risultato interessante emerso dallo studio è che la somministrazione della terapia genica provoca un aumento della concentrazione di nitrati nel sangue delle cavie e rende le cellule neoplastiche più sensibili al trattamento con docetaxel.

#### **Interpretazione e prospettive**

Le evidenze riportate in questo studio dimostrano, per la prima volta, un effetto terapeutico certo anti-tumorale della terapia genica con nanoparticelle RALA-iNOS a seguito di somministrazione sistemica. La misurazione dei nitrati circolanti che confermano l'attività transgenica di iNOS potrebbe essere sfruttata per determinare una correlazione con l'efficacia terapeutica. Tale sistema nanoparticellare

potrebbe essere, in futuro, sviluppato nell'uomo come terapia target-coadiuvante di diversi sistemi terapeutici attualmente in uso.

---

**MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy.** *Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke EM, Frenzel M, Lin Y, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Llombart-Cussac A.* J Clin Oncol. 2017 Jun 3.  
Doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585.

### **Obiettivo educativo**

MONARCH 2 è uno studio di fase 3, randomizzato, doppio cieco, con l'obiettivo di comparare l'efficacia e la sicurezza dell'*abemaciclib* associato a fulvestrant rispetto all'associazione placebo/fulvestrant in donne affette da tumore mammario avanzato. L'*abemaciclib* è un potente e selettivo inibitore delle chinasi ciclina dipendenti 4 e 6 (CDK 4 e 6), che attivate promuovono la proliferazione cellulare. La popolazione oggetto di studio includeva donne con tumore della mammella inoperabile localmente avanzato o metastatico con stato recettoriale ormonale positivo (HR+) ed HER2 negative che andavano in progressione in corso di prima terapia ormonale neoadiuvante/adiuvante o a meno di 12 mesi dalla fine della terapia ormonale. Le pazienti non dovevano aver ricevuto più di una terapia ormonale e nessun tipo di chemioterapia precedentemente. Inoltre i criteri di esclusione includevano un precedente trattamento con fulvestrant, everolimus o altri inibitori CDK 4 e 6, presenza di insufficienza d'organo ed evidenza o storia di metastasi cerebrali. Le pazienti, randomizzate a ricevere *abemaciclib*/fulvestrant vs placebo/fulvestrant con un rapporto 2:1, assumevano *abemaciclib* o placebo 150 mg/die per bocca in modo continuativo e fulvestrant 500 mg tramite iniezione intramuscolo al giorno 1 e 15 del primo ciclo e al giorno 1 di ogni ciclo successivo (ogni 28 giorni). Per quanto riguarda misure di efficacia e sicurezza lo studio prevedeva controlli cadenziali sia strumentali che clinico-laboratoristici.

Obiettivo primario dello studio è stato quello di investigare la sopravvivenza libera da progressione (PFS). Obiettivi secondari includevano la sopravvivenza generale (che non è stata riportata in questa analisi), il tasso di risposta oggettiva (ORR), il tasso di beneficio clinico (CBR), sicurezza e tollerabilità del trattamento.

### **Principali risultati**

Tra Agosto 2014 e Dicembre 2015, 669 pazienti sono state arruolate nello studio, di cui 446 randomizzate a ricevere *abemaciclib*/fulvestrant e 223 placebo/fulvestrant. Delle 669 pazienti arruolate circa l'83% mostrava una malattia metastatica (373 pz mts viscerali e 180 pz solo mts ossee). La maggior parte delle pazienti entrò nello studio dopo progressione di malattia mentre riceveva una prima linea di ormonoterapia. La durata mediana del follow up fu di 19.4 mesi. Il braccio *abemaciclib*/fulvestrant ha mostrato un aumento significativo della PFS rispetto al braccio placebo/fulvestrant (PFS mediano rispettivamente di 16.4 vs 9.3 mesi,  $P < 0.001$ ). L'ORR e il CBR sono stati rispettivamente del 48.1% vs 21.3% e del 72.2% vs 56.1% (braccio *abemaciclib* vs braccio placebo). I più comuni eventi avversi nel braccio *abemaciclib* vs placebo furono la diarrea (86.4% vs 24.7%), la neutropenia (46.0% vs 4.0%), la nausea (45.1% vs 22.9%) e l'astenia (39.9% vs 26.9%). Prevalentemente questi eventi si sono mostrati con un grado di tossicità 1 e 2. Per quanto riguarda gli eventi avversi seri (SAEs), essi sono stati riportati nel 22.4% delle pazienti nel braccio *abemaciclib* e nel 10.8% delle pazienti nel braccio placebo. I SAEs correlabili al farmaco in studio furono dell'8.8% braccio *abemaciclib* e del 1.3% braccio placebo.

## Interpretazione e prospettive

Nella popolazione oggetto di studio, l'abemaciclib aggiunto al fulvestrant è effettivamente efficace, migliorando significativamente PFS e ORR e dimostrando un profilo di sicurezza tollerabile.

---

**Discriminating Patients with Early-stage Breast Cancer from Benign Lesions by Detection of Oxidative DNA Damage Biomarker in Urine** Cheng Guo, Xiaofen Li, Minfeng Ye, Fei Xu, Jiekai Yu, Cong Xie, Xiaoji Cao, Mengzhe Guo, Ying Yuan, Shu Zheng *Oncotarget*. 2017 May 12.

doi: 10.18632/oncotarget.17831

### Obiettivo educativo

Obiettivo di questo lavoro è stato indagare un approccio non invasivo che permetta di discriminare tumore mammario da lesioni benigne. È stata condotta un'analisi spettrometrica (UPLC-ESI-MS/MS) per determinare il biomarker di danno ossidativo del DNA (8-oxodG) nel campione di urina di 60 pazienti con tumore mammario in stadio iniziale (I e II stadio), in 51 pazienti con malattia benigna della mammella e in 73 volontari sani.

### Principali risultati

È stato dimostrato che la concentrazione dell'8-oxodG urinaria nei pazienti con tumore alla mammella in fase precoce era significativamente più elevata non solo nei controlli sani ma anche nei pazienti affetti da malattie benigne della mammella, mentre nessuna differenza significativa del livello urinario 8-oxodG è stata osservata tra il gruppo di malattie e il gruppo di controllo sano. Differenza significativa è stata riscontrata anche tra il gruppo di pazienti affette da cancro e quello non affetto da cancro (malattie benigne e controlli sani).

### Interpretazione e prospettive

L'aumento dell'8-oxodG nelle urine può servire da potenziale biomarcatore per la stima del rischio, per lo screening precoce e per il rilevamento del cancro alla mammella, in particolare per discriminare il cancro alla mammella in fase precoce da lesioni benigne

---

**Qualitative Versus Quantitative Mammographic Breast Density Assessment: Applications for the US and Abroad.** Review. Destounis S, Arieno A, Morgan R, Roberts C, Chan A. *Diagnostics* (Basel). 2017 May 31;7(2). pii: E30.

doi: 10.3390/diagnostics7020030.

### Obiettivo educativo

Revisione della letteratura su vari metodi quantitativi per la valutazione della densità mammaria (MBD) con mammografia digitale.

### Principali risultati

Metodi di valutazione della MBD possono essere classificati per:

- 1) modo di valutazione (visivo, semi automatizzato, completamente automatizzato);
- 2) se misurano i parametri basati su aree o volumi;
- 3) se sono di natura qualitativa o quantitativa (molti dei metodi computerizzati sono destinati esclusivamente alla ricerca, anche se molti di loro sono ora commercialmente disponibili).

Il **metodo visuale** più utilizzato è il sistema BI-RADS. Con la quarta edizione di BI-RADS, un sistema qualitativo cominciava ad essere integrato con la componente quantitativa alle definizioni delle categorie. Più di recente, l'ACR ha rilasciato la BI-RADS 5a Edizione che ha rimosso l'aspetto quantitativo per ritornare ad un sistema più soggettivo.

BI-RADS 4th Edition		BI-RADS 5th Edition	
1	The breast is almost entirely fat (<25% glandular)	a	The breasts are almost entirely fatty
2	There are scattered densities (approximately 25–50% glandular)	b	There are scattered areas of fibroglandular density
3	The breast tissue is heterogeneously dense, which could obscure detection of small masses (approximately 51–75% glandular)	c	The breasts are heterogeneously dense, which may obscure detection of small masses
4	The breast tissue is extremely dense. This may lower the sensitivity of mammography (>75% glandular)	d	The breasts are extremely dense, which lowers the sensitivity of mammography

Tra i **metodi semiautomatici**, quello Cumulus e il Madena sono i più utilizzati, soprattutto ai fini della ricerca: ogni pixel tra la linea della pelle e il muscolo pettorale è segmentato in tessuto grasso o tessuto fibrogliandulare definendo un punto di cut-off. Questo metodo è risultato altamente riproducibile sebbene abbia dimostrato un'overstima del 3% di MBD rispetto alla mammografia.

**Metodi di superficie vs metodi volumetrici.** A causa della loro natura bidimensionale, i metodi di misura della MBD basati sulla superficie sono gravati da una serie di bias. In primo luogo non possono determinare la profondità del tessuto denso o di sovrapposizione, inoltre non considerano il fatto che la stessa quantità di tessuto denso può apparire notevolmente diversa su una vista rispetto ad un'altra (ad esempio, craniocaudale vs obliqua mediolaterale). L'aumento o la diminuzione della compressione sulla mammella può diffondere il tessuto su diversa estensione e alterare l'apparente densità di area senza cambiare la vera quantità di tessuto denso nel seno. La stima del volume risulterebbe più accurata anche se è ancora in discussione quali parametri possono essere più utili per la applicazione in clinica, come ad esempio per la valutazione del rischio di cancro.

**MBD e Rischio di cancro alla mammella.** Le categorie con più alto MBD sono correlate con aumento del rischio relativo (RR) di cancro alla mammella di 4-8 volte rispetto alle categorie con MBD più basse, o circa 2 volte rispetto alla densità media della popolazione. Si stima che circa il 43% delle donne anziane in screening negli Stati Uniti abbia alto MBD e a causa della prevalenza di aumento della MBD nella popolazione, si ritiene che MBD alto sia correlato al 16-30% dei tumori alla mammella. La valutazione del rischio cambia a seconda del metodo utilizzato.

### Interpretazione e prospettive

La densità mammaria (MBD) è stata dimostrata come un importante fattore di rischio per il cancro alla mammella e un'importante determinante delle prestazioni di screening mammografico. Sebbene alcuni studi abbiano dimostrato che la valutazione visiva (qualitativa) possa rilevare diversi aspetti del tessuto fibrogliandolare, riportavano comunque limitata concordanza tra i refertatori e nella valutazione del rischio di cancro alla mammella. Lo sviluppo di metodi automatizzati di densità (metodiche quantitative) della mammografia digitale hanno dimostrato di fornire risultati coerenti, riproducibili e obiettivi e si sono quindi rivelati utili anche per lo screening del cancro alla mammella.

**Current state and controversies in fertility preservation in women with breast cancer.** *Taylan E, Oktay KH.* World J Clin Oncol. 2017 Jun 10;8(3):241-248.  
doi: 10.5306/wjco.v8.i3.241.

### **Obiettivo educativo**

Negli USA, oltre 25.000 donne all'anno ricevono diagnosi di tumore in pre-menopausa. Considerando che un numero crescente di donne ritarda l'età della gravidanza, la conservazione del potenziale di fertilità dei sopravvissuti al cancro alla mammella è diventata un concetto essenziale nella cura moderna del cancro. Questa è una review che descrive le opzioni attualmente disponibili per la conservazione della fertilità.

### **Principali risultati**

Fra tutti gli agenti gonadotossici utilizzati nella terapia del tumore al seno, gli alchilanti sono i più tossici. Il rischio di danni ovarici indotti da chemioterapia è stato studiato in numerosi studi clinici. L'età paziente al momento della chemioterapia è inversamente correlata alla probabilità di sviluppare amenorrea post-chemioterapia. E' controverso il ruolo della soppressione dell'ovaio (utilizzo GnRH) nelle pazienti affette da tumore alla mammella per proteggere le ovaie dai danni indotti dalla chemioterapia. La maggiore preoccupazione per quanto riguarda l'efficacia della soppressione ovarica è che i follicoli primordiali che costituiscono la riserva ovarica siano quiescenti e non esprimano recettori GnRH.

Strategie di preservazione della fertilità:

- Consulenza ginecologica mirata
- Embrio crioconservazione dopo fecondazione *in vitro* (IVF)
- Crioconservazione degli oociti maturi o immaturi
- Raccolta di tessuto ovarico e crioconservazione per futuro trapianto
- Protocolli di stimolazione ovarica controllata

### **Interpretazione e prospettive**

In questa review è stata evidenziata l'importanza della conservazione della fertilità come parte integrante della cura di routine per il tumore mammario nelle donne in età fertile. Le strategie vanno valutate tempestivamente e personalizzate sulle caratteristiche delle pazienti.