

Fattori predittivi di risposta alla terapia adiuvante

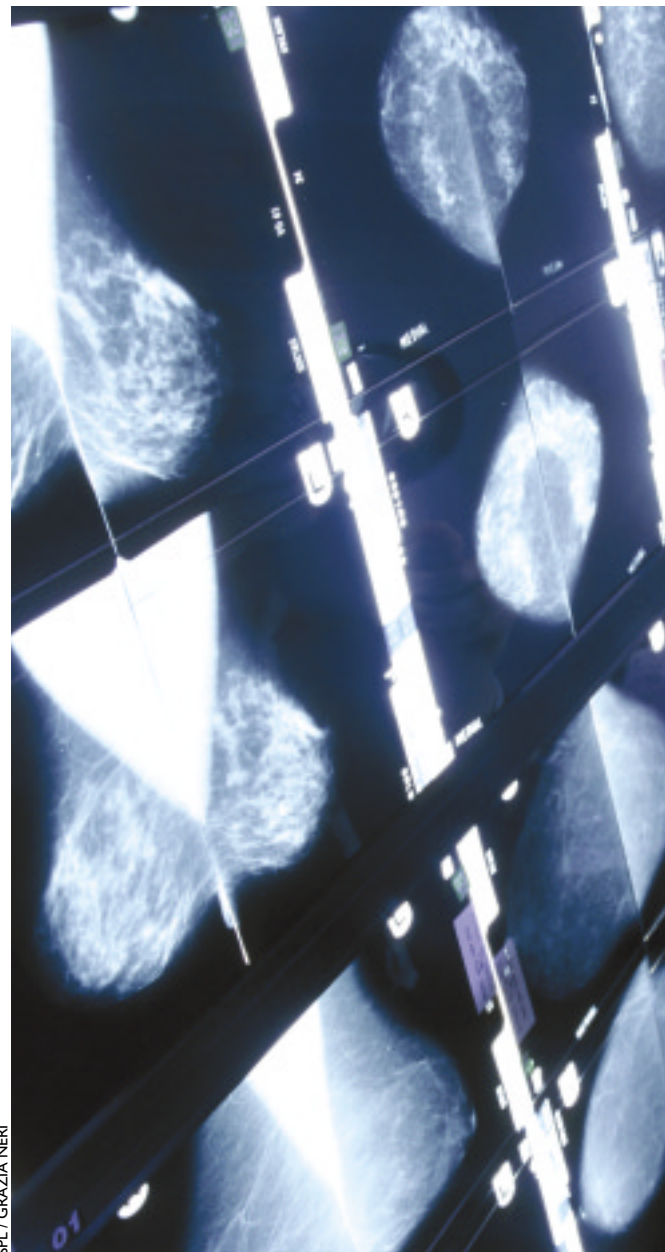
D. POZZESSERE, L. BIGANZOLI, A. CIARLO, M. PANELLA, S. SANTINI, E.M. VINCI, A. DI LEO *

A OGGI LA MAGGIOR PARTE delle pazienti con cancro della mammella senza interessamento linfonodale riceve un trattamento medico adiuvante. Solo le pazienti di età superiore ai 35 anni con linfonodi negativi, tumore di piccole dimensioni (≤ 2 cm) ben differenziato e con positività per il recettore degli estrogeni (ER) e del progesterone (PgR) possono non ricevere terapia adiuvante per il basso rischio di ricaduta. In tutti gli altri casi è necessario un trattamento adiuvante specie nei casi non responsivi al trattamento ormonale (ER- e PgR-).

Con queste premesse il principale obiettivo della ricerca è diventato quello di identificare fattori predittivi utili a selezionare la strategia terapeutica ottimale per ogni singola paziente. Il raggiungimento di questo traguardo ambizioso potrebbe condurre all'incremento del beneficio netto associato alla terapia adiuvante.

La differenza principale tra un fattore predittivo e un fattore prognostico è illustrata nella figura 1 (a pagina 14). Mentre il fattore prognostico influenza l'evoluzione clinica della malattia in assenza di terapia adiuvante (figura 1a), un fattore predittivo interferisce con l'evoluzione clinica della malattia solo quando viene somministrato un trattamento (figura 1b, 1c). La figura 1b mostra come la risposta al generico trattamento A sia positivamente influenzata dal fattore predittivo studiato, che invece non ha alcun impatto sul trattamento B. Un fattore predittivo può anche influenzare in maniera diversa la risposta a due differenti terapie adiuvanti, come si può vedere nella figura 1c. Quest'ultima situazione sarebbe l'ideale poiché un singolo fattore predittivo permette di selezionare il trattamento più indicato tra due tipi di trattamento adiuvante.

Studi prospettici nei quali vengono confrontati due trattamenti in due differenti sottogruppi



SPL / GRAZIA NERI

*
Oncologia Medica
Sandro Pitigliani,
Presidio Ospedaliero
USL 4 – Toscana,
Prato

di pazienti per definire il fattore predittivo indagato sono scarsi. Per questo motivo molti studi si basano su dati retrospettivi nonostante i limiti insiti in questo tipo di ricerche.

Un altro limite riguarda gli studi sui marcatori predittivi ed è relativo alla scarsa riproducibilità dei risultati osservati. La significatività statistica di uno studio non significa obbligatoriamente che i dati possano essere riprodotti in un altro studio su un'altra popolazione di pazienti. Le cause di questo limite sono molteplici e sono correlate alle variabili legate alla selezione della popolazione in studio, al disegno dello studio, agli aspetti tecnici relativi alla raccolta e alla conservazione dei campioni da analizzare, al metodo di dosaggio e all'eterogeneità analitica. Tutte queste considerazioni hanno portato a definire un sistema di valutazione semiquantitativo basato sui livelli e categorie di evidenza (tabella 1). Nei prossimi paragrafi trattiamo i differenti fattori predittivi, sia quelli già testati sia quelli in fase di validazione, per la risposta al trattamento ormonale o citotossico nel cancro della mammella. Per ogni fattore riportiamo il livello e la categoria di evidenza (tabella 1).

Una radiologa analizza una serie di immagini mammografiche.



Marcatori predittivi per la terapia adiuvante ormonale

Una metaanalisi di Peto con il suo gruppo di Oxford ha fornito dati (al momento non pubblicati) relativi al ruolo predittivo di ER nella valutazione dell'efficacia del tamoxifen in adiuvante per circa 5 anni. Da questi dati emerge che l'attività del tamoxifen è strettamente dipendente dallo stato di ER e che c'è correlazione tra il grado di positività di ER e l'efficacia del tamoxifen. Nonostante i pochi dati disponibili, anche per il PgR è stato descritto un ruolo predittivo per l'efficacia del tamoxifen. A oggi, ER e PgR sono i soli fattori noti come predittivi dell'efficacia del tamoxifen in adiuvante con evidenza di livello I e categoria A. Tuttavia circa un terzo dei tumori ER o PgR positivi non risponde alla terapia endocrina; questo indica chiaramente che sono necessari ulteriori fattori predittivi.

Il proto-oncogene HER-2 e la proteina relativa rappresentano i marcatori più largamente valutati a questo scopo. Dati preclinici suggeriscono che l'iperespressione di HER-2 può essere associata con una diminuita efficacia del tamoxifen. Al meeting annuale del 1998 dell'American Society of Clinical Oncology (Asco), Bianco e collaboratori presentarono i risultati di uno studio retrospettivo in cui l'attività del tamoxifen in fase adiuvante era correlata con l'espressione di HER-2. Gli specialisti conclusero che i tumori che iperesprimono

TABELLA I. RACCOMANDAZIONI RIGUARDANTI IL LIVELLO E LA CATEGORIA D'EVIDENZA DEI FATTORI PREDITTIVI DI RISPOSTA AL TRATTAMENTO.

LIVELLO	TIPO DI EVIDENZA
I	EVIDENZA OTTENUTA DA METAANALISI DI PIÙ STUDI CONTROLLATI E BEN DISEGNATI; TRIAL RANDOMIZZATI CON POCHI ERRORI DA FALSI POSITIVI E FALSI NEGATIVI (ALTA POTENZA).
II	EVIDENZA OTTENUTA DA ALMENO UNO STUDIO SPERIMENTALE BEN DISEGNATO; TRIAL RANDOMIZZATI CON NUMEROSI ERRORI DA FALSI POSITIVI O FALSI NEGATIVI (BASSA POTENZA).
III	EVIDENZA OTTENUTA DA STUDI QUASI SPERIMENTALI BEN DISEGNATI, COSÌ COME GLI STUDI NON RANDOMIZZATI A SINGOLO GRUPPO PRE-POST, STUDI DI COORTE, TEMPO O CASO-CONTROLLO.
IV	EVIDENZA OTTENUTA DA STUDI NON SPERIMENTALI BEN DISEGNATI, COME QUELLI COMPARATIVI, QUELLI DESCRITTIVI DI CORRELAZIONE E STUDI DI CASI.
V	EVIDENZA OTTENUTA DA CASE REPORT.
CATEGORIA GRADO DI EVIDENZA	
A	ESISTE EVIDENZA DI I LIVELLO O IMPORTANTI DATI DA STUDI MULTIPLI DI LIVELLO II, III, IV.
B	ESISTE EVIDENZA DI LIVELLO II, III O IV E I DATI SONO GENERALMENTE IMPORTANTI.
C	ESISTE EVIDENZA DI LIVELLO II, III O IV, MA I DATI SONO INCONSISTENTI.
D	ESISTONO POCHE O NESSUNA EVIDENZA.
NG	GRADO NON ASSEGNATO.

la proteina HER-2, misurata con metodo immunostochimico, sono meno responsivi al tamoxifen. Due studi successivi, uno svedese e uno spagnolo, hanno dato forza a questa ipotesi. Al contrario, sia il Cancer and Leucemia Group B (Calgb) sia il Danish Breast Cancer Cooperative Group non hanno trovato alcuna associazione. Al San Antonio Breast Cancer Symposium del 2002, il gruppo partenopeo di Bianco ha presentato una metaanalisi di tutti gli studi disponibili raggiungendo la quota di 2.371 pazienti. I dati emersi da questo studio confermano la correlazione esistente tra iperespressione di HER-2 e fallimento della terapia ormonale. Diversi fattori potrebbero essere chiamati in causa per spiegare questi risultati conflittuali: tutti gli studi sono retrospettivi; il numero di pazienti HER-2 positivi che ricevono tamoxifen adiuvante è basso in tutti gli studi; i metodi di valutazione dell'espressione dell'HER-2 non sono standardizzati tra i vari laboratori. Per tutti questi motivi ci troviamo di fronte a un livello II e categoria C di evidenza.

L'AIB-1 è un coattivatore del recettore per gli estrogeni che se è iperespresso, in cellule in cultura, sembra ridurre l'attività antagonista del tamoxifen. Il *pathway* HER-2 è correlato ad AIB-1 in quanto provvede alla sua attivazione mediante fosforilazione. Osborne e collaboratori hanno quantificato l'espressione di AIB-1 e di HER-2 sul tumore primitivo di 316 pazienti con cancro della mammella che erano state trattate con tamoxifen

post-chirurgico che non avevano ricevuto nessun trattamento. Da questo studio emerge un promettente ruolo prognostico e predittivo dell'AIB-1: le pazienti che non avevano ricevuto trattamento adiuvante e con un'alta espressione di AIB-1 mostravano una migliore prognosi e un più lungo Dfs (disease free survival); le pazienti con alta espressione di AIB-1, che erano state trattate con tamoxifen, avevano un peggiore Dfs ($p=0,004$); infine, le pazienti che iperesprimevano sia AIB-1 sia HER-2 mostravano un Dfs peggiore degli altri due gruppi presi insieme ($P=0,002$). In questo caso possiamo parlare di un livello III e di una categoria B di evidenza.

Liperespressione della molecola antiapoptotica bcl-2 è di solito associata con una alta concentrazione di ER e, contrariamente alle aspettative, è stata associata a un alto grado di risposta al tamoxifen. Su un totale di 205 campioni istologici da pazienti con cancro della mammella ER+ metastatico, l'elevata espressione di bcl-2 correla con una migliore risposta clinica al tamoxifen (62% vs 49%, $P=0,07$) e a con una migliore sopravvivenza. In adiuvante, in 81 pazienti trattati con tamoxifen è stata osservata una più lunga sopravvivenza libera da ricaduta nelle pazienti con tumore bcl-2 positivo rispetto a quelle con malattia bcl-2 negativa ($P=0,02$). In un altro studio retrospettivo, l'interazione tra bcl-2 e risposta al tamoxifen è stata valutata in 289 pazienti con cancro della mammella in fase precoce (stadio I, II) ER- o PgR+. Questo

è l'unico studio in cui esiste un gruppo di controllo che non riceveva trattamento, anche se le pazienti non sono state randomizzate. Nonostante i pochi soggetti in ogni sottogruppo, si può notare un maggiore beneficio nelle pazienti ER+/bcl-2+ trattate con tamoxifen rispetto alle pazienti ER+/bcl-2-.

È in corso di valutazione il potenziale ruolo predittivo dell'isotipo b di ER, delle mutazioni di p53, del marcatore di proliferazione Ki67 e dell'attività intratumorale dell'aromatasi.

Marcatori predittivi per la chemioterapia adiuvante

Diversi trial hanno dimostrato che la chemioterapia combinata con il tamoxifen è superiore al tamoxifen da solo nel trattamento adiuvante delle pazienti in postmenopausa, N- ed ER+ o N+ ed ER+. Inoltre la chemioterapia è l'unica modalità di terapia adiuvante che è risultata efficace nelle pazienti con neoplasia che non esprime recettori ormonali. Pertanto la maggior parte delle pazienti con cancro della mammella in fase precoce ricevono chemioterapia adiuvante. Con queste premesse i fattori predittivi dovrebbero essere in grado di identificare il miglior regime chemioterapico per ogni singola paziente.

HER-2 COME FATTORE PREDITTIVO PER IL TRATTAMENTO CON CMF (CICLOFOSFAMIDE, METHOTREXATE, 5-FLUOROURACILE) E ANTRACICLINE

Alla fine dello scorso millennio alcuni trial hanno dimostrato la superiorità dei regimi contenenti antracicline rispetto al Cmf nel trattamento adiuvante di pazienti con cancro della mammella N+ in premenopausa. Tuttavia il beneficio dimostrato è modesto ed è associato a una maggiore tossicità. Questa è la tipica situazione clinica in cui l'u-



SPL / GRAZIA NERI

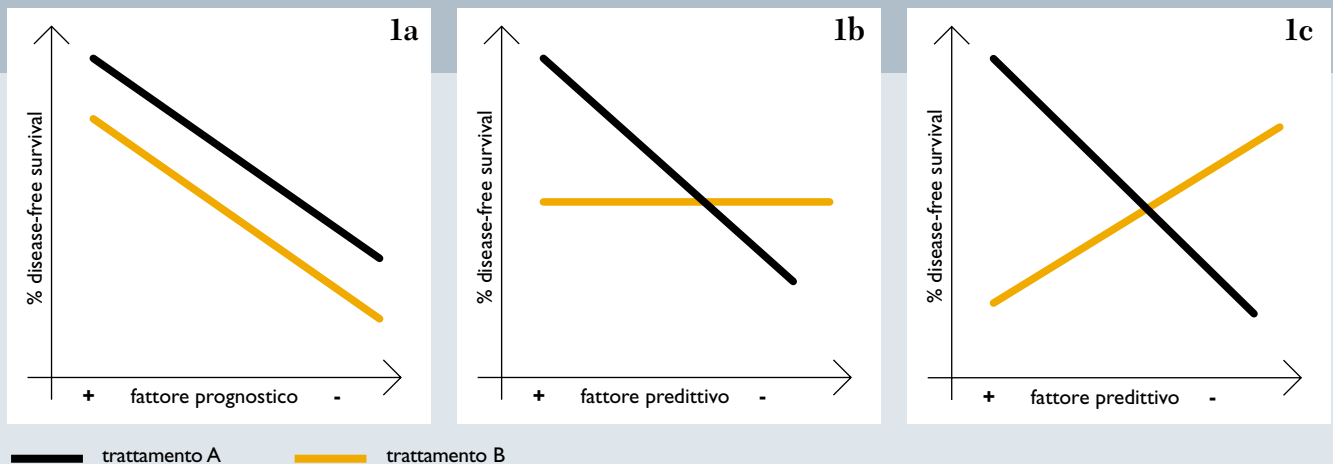
so di un fattore predittivo potrebbe aiutare a selezionare quei pazienti in cui il beneficio di uno schema più aggressivo possa giustificare la maggiore tossicità.

L'HER-2 è stato investigato a questo scopo e il suo ruolo come fattore predittivo sembra avere un andamento come quello descritto nella figura 1c. I dati emersi da tre studi retrospettivi suggeriscono che le neoplasie HER-2+ possono essere resistenti al trattamento con Cmf (con o senza prednisone). In due di questi trial in cui i pazienti erano assegnati a due sottogruppi in accordo con l'espressione di HER-2 (misurata con metodica immunostochimica su un campione del tumore primitivo), è stato osservato che il Cmf in adiuvante (più prednisone) è più efficace della sola terapia di supporto unicamente nelle pazienti HER-2-. Nel terzo trial tutte le pazienti hanno effettuato il trattamento con Cmf, ma il beneficio è stato maggiore nelle pazienti HER-2-. Tuttavia in uno studio riportato da un gruppo di Milano coordinato dalla

Una fase della preparazione di anticorpi monoclonali.

● **FORUM**
 FATTORI PREDITTIVI
 DI RISPOSTA ALLA TERAPIA
 ADIUVANTE

FIGURA 1. DIFFERENZA TRA FATTORE PROGNOSTICO E FATTORE PREDITTIVO



Modificata da: Di Leo A, et al. *Int J Clin Oncol* 2002; 7: 245-253

dottorssa Ménard, l'HER-2 non ha mostrato alcun ruolo predittivo in una popolazione di pazienti con cancro della mammella e interessamento linfonodale randomizzate a ricevere il Cmf o nessun trattamento. Questo studio è in contrasto con i precedenti ma si basa su un piccolo campione. Pertanto il valore predittivo dell'HER-2 rimane intatto, con un'evidenza di livello II e categoria B.

Tre studi retrospettivi, condotti dal National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (Nsbap), dal Belgian Adjuvant Study Group e dal gruppo di Milano coordinato da Moliterni, hanno valutato il valore predittivo di HER-2 in una popolazione di pazienti con cancro della mammella e linfonodi positivi, randomizzati a ricevere CMF o schemi chemioterapici contenenti antraciline. Tutti questi studi hanno riportato una ridotta efficacia del Cmf nelle pazienti in cui c'era iper-espressione dell'oncoproteina HER-2. Inoltre so-

no in accordo con il dato che il sottogruppo di pazienti HER-2 positivo era più sensibile alla chemioterapia adiuvante contenente antraciline. Pritchard ha randomizzato 710 pazienti in premenopausa con linfoadenopatie positive, a ricevere chemioterapia secondo schema Cef (ciclofosfamide, epirubicina, 5-fluorouracile) o secondo Cmf e ha mostrato un maggiore beneficio per le pazienti che ricevevano l'antraciclina. Mentre un Intergroup Study ha mostrato che nei tumori che iperesprimono l'HER-2, la chemio-endocrinoterapia secondo schema Caf (ciclofosfamide, doxorubicina e 5-fluorouracile) più tamoxifen sembra apportare un maggiore beneficio rispetto al solo tamoxifen. Presi insieme, tutti questi studi forniscono un'evidenza di livello II e categoria A.

L'uso dell'HER-2 come marcatore predittivo di risposta al trattamento implica la necessità di un metodo di dosaggio validato e standardizzato.

Sebbene un discorso dettagliato sui test di dosaggio dell'HER-2 esuli dall'obiettivo del presente manoscritto, è utile enfatizzare i diversi fattori che giocano un ruolo sostanziale nella non riproducibilità dei test per l'HER-2 tra i diversi laboratori: fattori concernenti la tecnica di dosaggio, la denaturazione dell'HER-2 nei campioni e l'eterogeneità dell'espressione dell'HER-2 tra il sito primitivo e il corrispondente sito metastatico.

MARCATORI PREDITTIVI D'ATTIVITÀ DI REGIMI BASATI SULLE ANTRACICLINE

I marcatori appartenenti a questa categoria hanno un comportamento simile a quello illustrato nella figura 1b: sono in grado di predire la risposta ai regimi contenenti le antracicline ma non interferiscono con l'efficacia del trattamento quando sono valutati altri regimi chemioterapici.

La topoisomerasi IIa (topo II-a) è il marcatore più rappresentativo e promettente di questa categoria. Il gene della topo II-a è localizzato subito dopo il gene dell'HER-2 sul cromosoma 17q12-q21. L'amplificazione del gene per l'HER-2 implica anche l'iperespressione della proteina topo II-a. Poiché questo enzima è inibito dalle antracicline e sembra essere il principale target di questo farmaco, la sua iperespressione può rendere la cellula più sensibile agli inibitori della topo II-a. Vari studi hanno dimostrato che l'amplificazione della topo II-a si osserva sempre in concomitanza con un'iperespressione dell'HER-2. E' possibile anche che il valore predittivo di HER-2 per la risposta alle antracicline sia spiegato dalla concomitante amplificazione del gene topo II.

Il gruppo belga di Jarvinen, in particolare, ha valutato i livelli di topo II-a, con tecnica immunostochimica, in 481 campioni di tumore primitivo provenienti da pazienti con neoplasia della mammella e linfonodi positivi randomizzati a ricevere

terapia con Cmf o Ec (epirubicina, ciclofosfamide). Nonostante non emergesse significatività statistica nelle pazienti in cui lo stato della topo II-a era valutabile, è stato osservato che i tumori topo II-a positivi mostravano una migliore risposta ai regimi contenenti antracicline rispetto al Cmf, mentre un'equivalenza tra i due regimi si riscontrava nelle pazienti con tumore topo II-a negativo. In un recentissimo studio dello stesso gruppo, è stata valutata l'espressione dell'HER-2 e della topo II-a in 350 pazienti con cancro della mammella localizzato o metastatico trattate con chemioterapia a base di antracicline (gruppo in studio) o contenente taxani (gruppo di controllo). Da tale studio è emerso che l'amplificazione di HER-2 non sembra essere predittiva di risposta alle antracicline, mentre l'amplificazione della topo II-a sembra correlata con la risposta a tali farmaci.

Due grandi studi hanno valutato il valore predittivo delle mutazioni della p53 nei trattamenti con antracicline in fase adiuvante ma hanno riportato risultati contraddittori. Nello studio Calgb 8541, in cui tutte le pazienti ricevevano terapia adiuvante a base di antracicline, l'espressione della p53 sembrava avere un importante ruolo solo nei tumori che esprimevano l'HER-2. Le pazienti HER-2+ che esprimevano anche la p53 sopravvivevano sostanzialmente più a lungo di quelle con una neoplasia p53-. Tuttavia questi dati devono essere considerati preliminari in quanto derivati dai risultati su un piccolo numero di pazienti (n=101).

Nello studio Eortc 10854, donne in premenopausa con cancro della mammella N- sono state randomizzate a ricevere un ciclo di Fac (5-fluorouracile, doxorubicina, ciclofosfamide) perioperatorio e nessun ulteriore trattamento. I prelievi biotipici da 441 pazienti sono stati analizzati con metodica immunostochimica per la p53.

● FORUM FATTORI PREDITTIVI DI RISPOSTA ALLA TERAPIA ADIUVANTE

L'accumulo di p53 sembra essere predittivo di resistenza al Fac perioperatorio. Il valore predittivo della p53 nei trattamenti a base di antracicline sembra emergere anche da un recente studio di Cardoso e collaboratori. Questi studi di II livello, essendo in disaccordo, forniscono solo un'evidenza di categoria C riguardante il valore predittivo della p53 nei trattamenti a base d'antracicline.

Le pompe di *drug-efflux*, come la p-glycoprotein (PGP) e la *multidrug resistance-related protein* (MRP), sono state implicate in alcune forme di resistenza alle antracicline, ai taxani, all'etoposide e alla vinblastina. Questa ipotesi però non è stata mai testata, nonostante tali molecole possano mostrare un valore predittivo in trial clinici. Tuttavia questi marcatori non mostrano nessuna specificità per le antracicline poiché sono coinvolte nella *multidrug resistance*.

MARCATORI PREDITTIVI DELL'ATTIVITÀ DI REGIMI CONTENENTI TAXANI

I taxani sono stati valutati in fase adiuvante solo in tempi recenti. Pertanto tutti i risultati disponibili che riguardano i possibili fattori predittivi sono stati ottenuti da studi su malattia metastatica o in fase neoadiuvante.

Studi retrospettivi hanno suggerito che le neoplasie che iperesprimono l'HER-2 possono essere più sensibili a regimi contenenti taxani che a quelli contenenti antracicline. Tuttavia questi dati derivano da analisi della risposta in studi di fase II su pochi pazienti o da report che sono giunti a conclusioni discordanti. Durante il meeting Asco del 2001 è stato presentato il primo trial clinico di fase III. HER-2 è stato analizzato in maniera retrospettiva, con metodica Fish, in 256 di 481 pazienti in precedenza randomizzati a ricevere epirubicina/ciclofosfamida o epirubicina/paclitaxel. L'aggiunta di paclitaxel ha permesso di ottene-

re un miglioramento del grado di risposta, della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza globale solo nel gruppo di pazienti HER-2+, fornendo supporto all'ipotesi che un più ampio beneficio con i taxani si ottiene nei tumori HER-2+. Tuttavia un trial finlandese di Sjostrom e collaboratori ha smentito questa ipotesi, in quanto la valutazione dello stato HER-2 non si è dimostrata predittiva di risposta in un studio multicentrico in cui 283 pazienti con cancro della mammella avanzato sono state randomizzate a ricevere docetaxel o methotrexate e 5-fluorouracile sequenziale.

In uno studio clinico di chemioterapia neoadiuvante, i tumori con p53 mutata hanno mostrato un più alto grado di risposta se trattati con taxani e un basso grado di risposta quando venivano utilizzate le antracicline. Questo e altri studi in vivo e in vitro hanno fatto emergere l'ipotesi che i tumori con p53 mutata possano essere meno sensibili alle antracicline rispetto ai taxani. Per testare quest'ipotesi è stato recentemente aperto dal Big (Breast International Group) un ampio trial multicentrico prospettico internazionale coordinato dall'Eort.

I più interessanti fattori predittivi di risposta al trattamento con taxani sono probabilmente i *microtubule-associated parameters* (Mtap). Si tratta di target specifici dei taxani poiché questi farmaci interagiscono con i microtubuli. Dati preclinici suggeriscono che le neoplasie della mammella e del pancreas che mostrano un'elevata risposta al docetaxel, in modelli in vitro, hanno un'elevatissima espressione del gene Tau (famiglia Mtap-2) e di una a-tubulina. Uno studio pilota condotto presso l'Istituto Jules Bordet ha messo in relazione l'efficacia del docetaxel con l'espressione di Mtap, dosata con metodica immunostochimica, in 41 pazienti con cancro della mammella metastatico.

Nessuna associazione è stata trovata tra l'espressione della a- e b-tubulina, isotipi della b-tubulina di classe III e IV e l'attività del docetaxel. Una correlazione inversa è stata riscontrata tra l'espressione dell'isotipo di classe II della b-tubulina e l'attività del docetaxel, nel senso che i pazienti definiti come negativi a tale fattore hanno un'elevata probabilità di rispondere al docetaxel. Inoltre i tumori Tau negativi sembravano progredire rapidamente al trattamento con docetaxel, sebbene il numero di pazienti in questo sottogruppo fosse troppo piccolo per giungere a qualche conclusione. I risultati di questo studio pilota sono attualmente in corso di conferma in un ampio studio retrospettivo che valuta l'espressione di diversi potenziali fattori predittivi (MTAP, topo II-a, HER-2, ER) in 326 pazienti con cancro della mammella

precedentemente arruolati in un trial di fase III che confronta docetaxel e doxorubicina come trattamento di prima o seconda linea. Il Bcirg (Breast Cancer International Research Group) sta anche testando il valore predittivo dell'MTAP nel contesto di un trial adiuvante, comparando lo schema Tac (docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida) con il Fac (5-fluorouracile, doxorubicina, ciclofosfamida) in pazienti con cancro della mammella N+ (trial Tax 316).

FATTORI PREDITTIVI DELL'ATTIVITÀ DEL TRASTUZUMAB IN ADIUVANTE

Il trastuzumab è il primo anticorpo monoclonale umanizzato anti HER-2 con provata efficacia nei pazienti con cancro della mammella avanzato, sia da solo sia in combinazione con farmaci citotossici. Poiché il target del trastuzumab è la proteina HER-2 (il farmaco agisce sul recettore di membrana), la sua attività è strettamente dipendente dallo stato HER-2 del tumore, che è il solo fattore predittivo noto con un'evidenza di livello I e categoria A. Tuttavia in circa il 60% dei pazienti con tumore HER-2+ ad alto livello di espressione (3+ con metodica immunohistochimica o confermato con metodica FISH) che hanno ricevuto trastuzumab come singolo agente in prima linea non è stata osservata alcuna risposta obiettiva.

Questo suggerisce che altri fattori possono essere implicati nel predire la risposta al trastuzumab. Uno di questi fattori sembra abbastanza promettente ed è la quantità del recettore HER-2 allo stato attivo, cioè fosforilato (p-HER-2). Il suo valore prognostico è stato suggerito da uno studio retrospettivo su 816 pazienti con cancro della mammella primitivo. I pazienti HER-2+/p-HER-2+ mostravano una prognosi peggiore rispetto a quelli HER-2+/p-HER-2- e la presenza di entrambi i fattori era indicativa di

prognosi sfavorevole all'analisi univariata e multivariata. Poiché il p-HER-2 sembra aver un ruolo importante nell'HER-2 *pathway*, e può essere associato con un più aggressivo comportamento tumorale, può anche essere associato a una migliore risposta al trattamento con trastuzumab. Attualmente all'Istituto Jules Bordet è in corso uno studio pilota per valutare il suo ruolo potenziale come fattore predittivo in pazienti con cancro della mammella.

Conclusioni

Dato che la maggior parte delle pazienti con cancro della mammella in fase precoce riceve terapia adiuvante sistemica, la comunità oncologica si sta adoperando a identificare marcatori predittivi di risposta al trattamento in modo da aiutare i clinici a ricercare la terapia più adatta per ogni singola paziente. L'espressione dei recettori per gli ormoni (ER e PgR) per il tamoxifen in adiuvante e l'iperespressione di HER-2 per il trattamento con trastuzumab sono i soli fattori predittivi che posseggono un'evidenza di I livello e di categoria A. Pertanto è giustificato il loro uso nella pratica clinica.

Per quanto riguarda la chemioterapia, è stato proposto un sempre crescente numero di fattori predittivi possibili per individualizzare il trattamento chemioterapico. Tra questi, l'HER-2 è quello su cui esistono più dati e che da qualche tempo viene progressivamente inserito nella pratica clinica per identificare le pazienti che potrebbero beneficiare del trattamento con antracicline e differenziarle da quelle che potrebbero essere trattate con schemi tipo Cmf. Il principale limite al suo utilizzo routinario è la mancanza di studi prospettici che ne chiariscano i vantaggi e la mancanza di un test di dosaggio standardizzato.

Fattori predittivi di risposta alla terapia adiuvante

Il parere di

C. TESTA, M. TIZZONI

MARIA GRAZIA DAIDONE

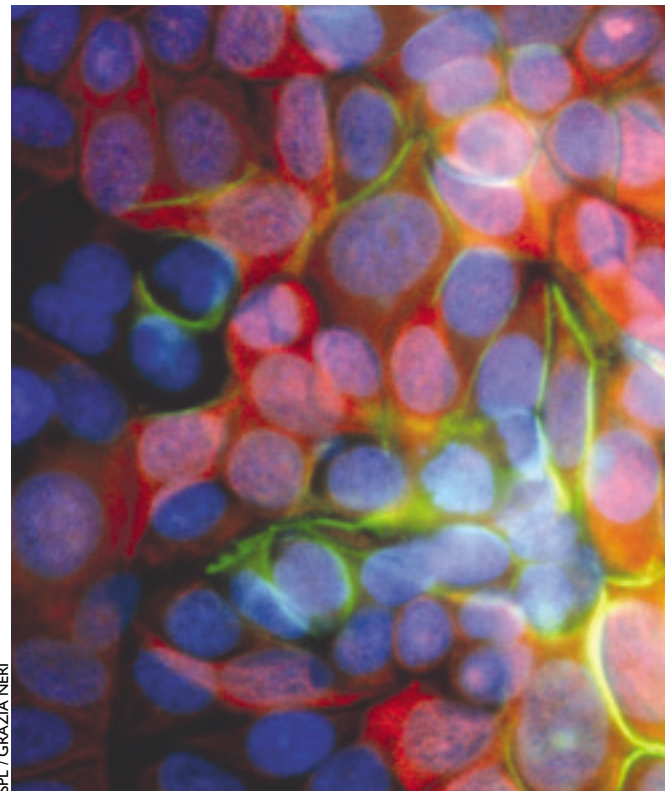
Responsabile dell'Unità Operativa Marcatori Molecolari per la Prognosi e il Trattamento presso il Dipartimento di Oncologia Sperimentale e Laboratori dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

Allo stato attuale le conoscenze biologiche rappresentano una svolta importante nella personalizzazione delle terapie?

Senz'altro per il futuro ci sono prospettive concrete per personalizzare ancora di più la terapia in base al profilo biologico del tumore del singolo paziente. Per quanto riguarda invece il presente, quello che si è imparato dagli studi sui biomarcatori nel corso degli ultimi 25 anni è come utilizzarli in maniera appropriata. Per esempio, gli attuali trattamenti sono indirizzati a contrastare le caratteristiche peculiari di una cellula tumorale, ovvero il potenziale proliferativo, la capacità di eludere l'apoptosi, l'attivazione della neoangiogenesi e le capacità invasive e di metastatizzazione. L'identificazione delle alterazioni molecolari coinvolte in questi meccanismi può aiutare a meglio indirizzare il trattamento e a identificare pazienti potenzialmente responsivi a trattamenti mirati contro i bersagli molecolari alterati. In più oggi si è anche compresa l'importanza della qualità dell'informazione che viene trasferita dal laboratorio alla clinica, che viene valorizzata attraverso una determinazione dei biomarcatori nell'ambito di controlli di qualità nazionali e internazionali. Questo aspetto è molto importante al fine del trasferimento dell'informazione dal laboratorio ed è essenziale per una corretta applicazione clinica.

Ci sono altri indirizzi di ricerca analoghi che offriranno prospettive di applicazione?

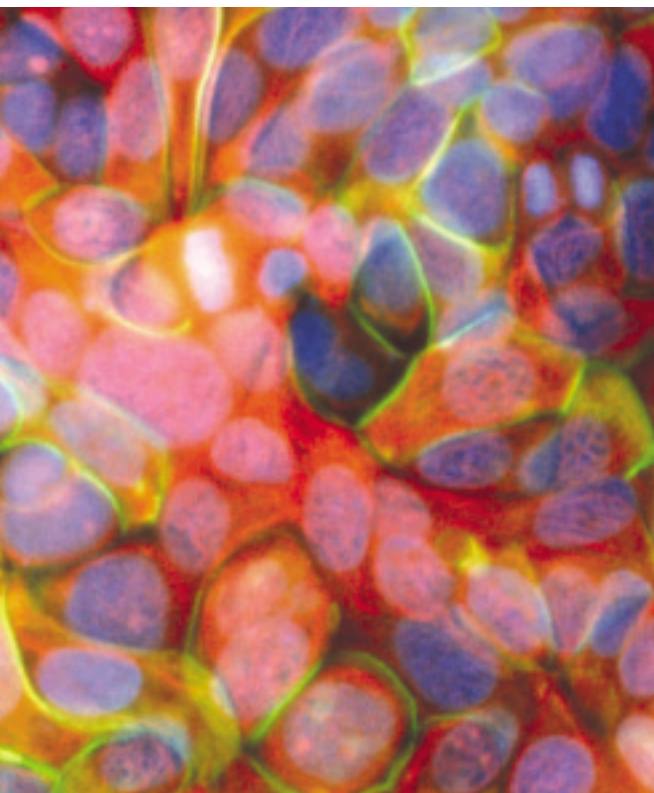
Nei principali centri di ricerca internaziona-



SPL / GRAZIA NERI

le, e anche in Italia, sono già in corso studi indirizzati a definire il profilo di espressione genica dei singoli tumori e i risultati in questo settore di ricerca sono più che promettenti, più di quanto ci si sarebbe potuto aspettare 3 o 4 anni fa. In sostanza, con questo nuovo tipo di studi non viene analizzata la singola alterazione, ma l'insieme delle alterazioni geniche presenti nel tumore del singolo paziente. Sono ricerche che sfruttano le conoscenze derivate dalla decifrazione dell'intero genoma umano e le tecnologie più all'avanguardia per l'analisi e l'interpretazione del profilo di espressione genica, arrivando a studiare an-

Monostrato di cellule tumorali mammarie in coltura. In immunofluorescenza si distinguono i nuclei (blu), i citoplasmi (rosso) e le membrane (giallo).



che l'espressione simultanea di quarantamila geni su campioni esigui di singole biopsie tumorali.

Da questi lavori stanno emergendo informazioni molto interessanti che, quando e se validate su casistiche non selezionate e da parte di differenti gruppi di ricerca, potranno avere importanti riscontri applicativi. Infatti è ormai un dato di fatto che esistono profili di espressione di geni indicativi di una buona o cattiva prognosi molto più dell'analisi del singolo gene, e in grado di fornire informazioni aggiuntive, clinicamente rilevanti, alla diagnosi istopatologica. Ma al momento è ancora avveniristico pensare di applicare queste in-

formazioni nella pratica quotidiana. Direi però che i prossimi 4-5 anni riserveranno molte sorprese sulla possibilità di utilizzare le conoscenze derivate dallo studio dei profili di espressione genica e proteica totali anche per pianificare trattamenti mirati per il singolo tumore o per categorie di tumori con caratteristiche simili.

PAOLO PRONZATO

Direttore del Dipartimento Oncologico,
Ospedale Sant'Andrea, La Spezia

In base alla sua esperienza clinica ci sono casi in cui la terapia medica è già basata su questi fattori predittivi?

I fattori prognostici relativamente nuovi citati dal dottor Di Leo e dal suo gruppo al momento vengono utilizzati piuttosto raramente. È evidente ormai che ci sia una relazione tra l'oncogene HER-2 e la responsività ad alcuni agenti ormonali o ad alcuni tipi di chemioterapia, ma i dati a nostra disposizione non sono ancora sufficienti per rendere universale l'applicazione di questo fattore predittivo. Quello che c'è da attendersi per il futuro è che il valore di questi fattori prognostici e di altri emergenti sia sempre maggiore nella selezione dei trattamenti. Il medico comunque deve tenere conto dei dati della letteratura quando emergono informazioni molto forti. Per esempio, a fronte della necessità di scegliere un trattamento ormonale, deve avere presente che almeno in uno studio il tamoxifen è risultato meno efficace nelle pazienti HER-2 positive rispetto ad anastrozolo o ad altri inibitori dell'aromatasi. Il discorso cambia invece per alcuni fattori prognostici più consolidati come l'estensione patologica della neoplasia o la positività dei recettori ormonali. La loro applicazione deve avvenire in tutti i casi perché la scelta del trat-

● FORUM

FATTORI PREDITTIVI DI RISPOSTA ALLA TERAPIA ADIUVANTE

IL PARERE DI

tamento adiuvante in tal caso si basa su prove di efficacia già ottenute.

Cambierà il rapporto tra oncologo e laboratorio?

L'oncologo deve già lavorare a fianco del laboratorista, dal momento che in questi anni sono emersi dati di correlazione tra efficacia dei trattamenti e caratteristiche biologiche del tumore. Per il futuro ci si aspetta una ancora più stretta collaborazione, perché è ormai alle porte la possibilità di caratterizzare il tumore in termini di "firma genetica". In altri termini, tra qualche anno non avremo più probabilmente diagnosi generiche quali carcinoma mammario, ma avremo la possibilità di individuare lo specifico sottotipo di carcinoma mammario a seconda dell'espressione dei geni. E questo porterà sicuramente a un nuovo ruolo professionale del laboratorista, che avrà una preparazione specifica su queste nuove metodiche e alla strutturazione di un lavoro di équipe con gli oncologi, al fine di mettere a punto un identikit del tumore sempre più dettagliato e terapie sempre più mirate.

ANNA SAPINO

Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana,
Università degli Studi di Torino

Oggi il patologo deve essere anche biologo molecolare?

Indubbiamente sì. Il patologo è il custode dei tessuti, ma deve essere anche in grado di garantire l'applicazione di queste tecniche di biologia molecolare che sono ormai indispensabili per il trattamento dei pazienti, come ben dimostra il lavoro del professor Di Leo. Le scuole di specializzazione dovranno dunque tenere conto di questo ruolo e preparare in modo adeguato i futuri anatomopatologi. Probabilmente negli anni si creerà

la figura del patologo molecolare che avrà come base professionale il bagaglio culturale morfologico acquisito dal patologo tradizionale, ma con in più le nuove metodiche che consentono di vedere oltre la morfologia.

Come deve strutturare il suo lavoro il patologo ai fini di un trattamento preoperatorio?

Il trattamento neoadiuvante delle pazienti è ormai consolidato specialmente nell'ambito del carcinoma della mammella. Il patologo come figura base dei gruppi di cura multidisciplinari deve discutere i casi che necessitano il trattamento preoperatorio per indirizzare il radiologo o il clinico sul tipo di materiale da inviare e sulle modalità di invio.

Con l'oncologo deve decidere la batteria di test immunoistochimici e di biologia molecolare da inserire di routine per l'indirizzo terapeutico. Questo tuttavia potrebbe portare a un abuso di richieste per marcatori non ancora riconosciuti come realmente predittivi della risposta al trattamento. Di conseguenza il patologo prima di programmare qualsiasi altra indagine dovrebbe seguire una sorta di algoritmo diagnostico partendo dai dati morfologici e da alcuni marcatori che ormai sono di sicura importanza nella predittività della risposta, come i recettori ormonali (più precisamente i recettori estrogenici) e l'oncogene HER-2. Il patologo deve inoltre garantire l'affidabilità del risultato, osservando i requisiti minimi di qualità e partecipando a controlli di qualità sia sui risultati delle tecniche applicate sia sull'affidabilità diagnostica. Il problema successivo al trattamento neoadiuvante è lo studio del pezzo chirurgico se la paziente viene operata. Il patologo deve ricordare l'importanza di valutare in modo corretto il volume di malattia residua che è un indice dell'efficacia del trattamento.