

LA PAZIENTE CON TUMORE TRIPLO NEGATIVO

Caso Clinico

Dr. Mario Nicolini

Ospedale Cervesi – Cattolica (RN)

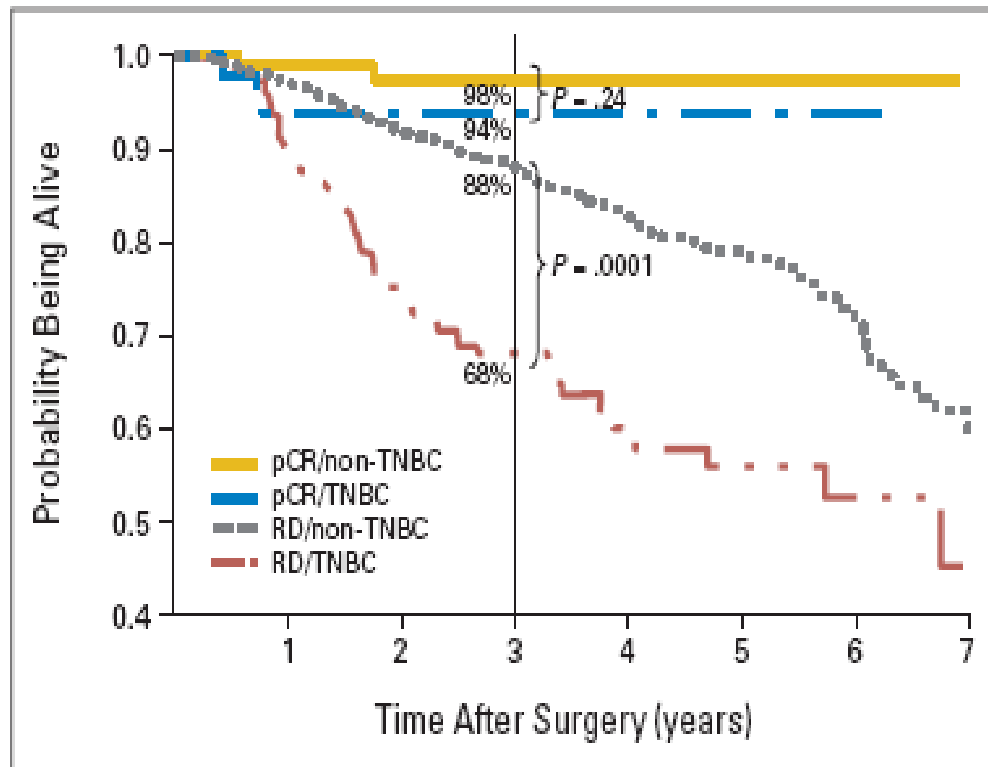
- **Sig.ra 48 anni**
- **Ciclo mestruale regolare (menarca 14 anni)**
- **2 figlie di 13 e 17 anni**
- **No familiarità**
- **Comorbidity :**
 - **Iperensione arteriosa**

- **Settembre 2008 : riscontro di nodulo mammario dx con evidenza all' Rx mammografia di area al QSE di distorsione parenchimale del diametro complessivo di 5 cm con cluster di microcalcificazioni. L'indagine ecografica confermava la presenza di area disomogeneamente ipocogena a margini irregolari del diametro di 42 x 32 mm .**
- **La RMN mammaria con mezzo di contrasto paramagnetico mostrava al QSE diffusa area di enhancement del diametro di 6,5 x 7 cm ; nel cavo ascellare presenza di formazione linfonodale di 20 x 12 mm ; non lesioni nella mammella sinistra .**

- La tipizzazione istologica eseguita mediante core-biopsy documentava la presenza di un carcinoma duttale infiltrante G3 , Re e PgR : 0 % Her-2 Fish : non amplificato Ki 67 : 30 % .
- Stadiazione della malattia (Rx torace , ecografia addominale , scintigrafia ossea , markers neoplastici : nella norma).
- Settembre 2008 - gennaio 2009 : esegue terapia neoadiuvante secondo schema 3 FEC 100 + 3 Taxotere con buona tolleranza clinico ematologica.
- 30.01.2009 : intervento di mastectomia radicale destra + linfadenectomia ascellare con posizionamento di espansore.

Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer

Cornelia Liedtke, Chafika Mazouni, Kenneth R. Hess, Fabrice André, Attila Tordai, Jaime A. Mejia, W. Fraser Symmans, Ana M. Gonzalez-Angulo, Bryan Hennessy, Marjorie Green, Massimo Cristofanilli, Gabriel N. Hortobagyi, and Lajos Pusztai



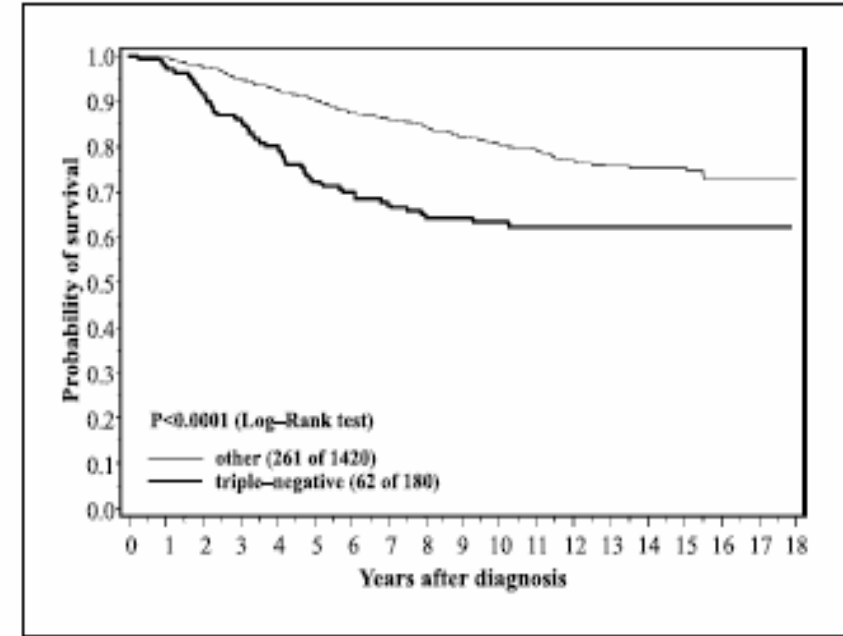
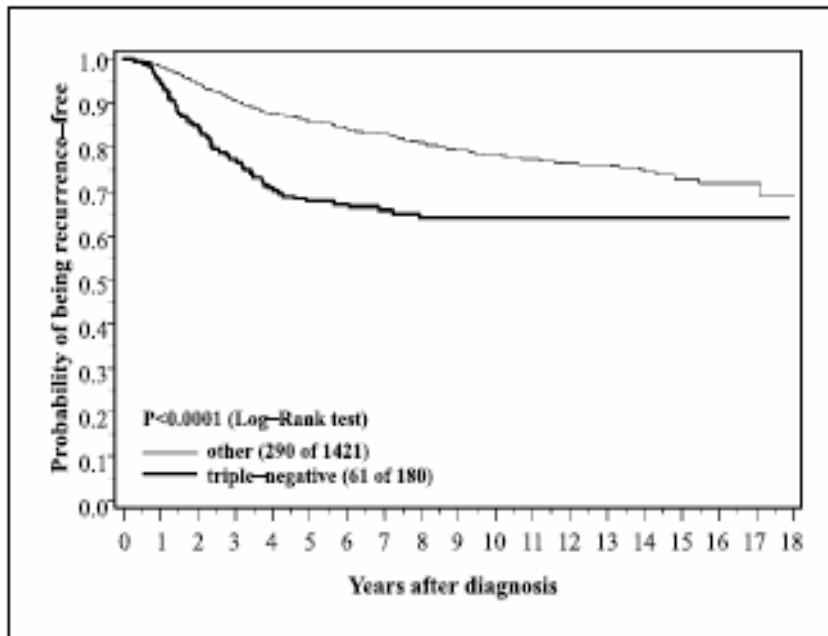
- Le pts con TN hanno > % di pCR
- compare con non TN
- Quelle che raggiungono pCR hanno prognosi eccellente.
- Viceversa, se persiste un residuo di malattia, la prognosi è peggiore per le TN vs le non-TN, soprattutto nei primi 3 anni

- **L' esame istologico mostrava la presenza di numerosi focolai di carcinoma duttale infiltrante scarsamente differenziato , invasioni vascolari presenti, multiple ; metastasi a 3 su 21 linfonodi esaminati RE e PgR : 0 % HER-2 : non amplificato Ki 67 30%.**
- **Marzo 2009 : comparsa di dolore al rachide dorso - lombare con riscontro alla scintigrafia ossea e TAC di osteolisi a livello di L 1 con conferma istologica di metastasi di carcinoma mammario scarsamente differenziato trattata con vertebroplastica e terapia radiante (3000 cGy in 10 sedute) + somministrazione di ac. zoledronico.**
- **Pet total body di rivalutazione : diffuso interessamento metastatico a livello scheletrico e linfonodale a livello mediastinico.**

Imaging, Diagnosis, Prognosis

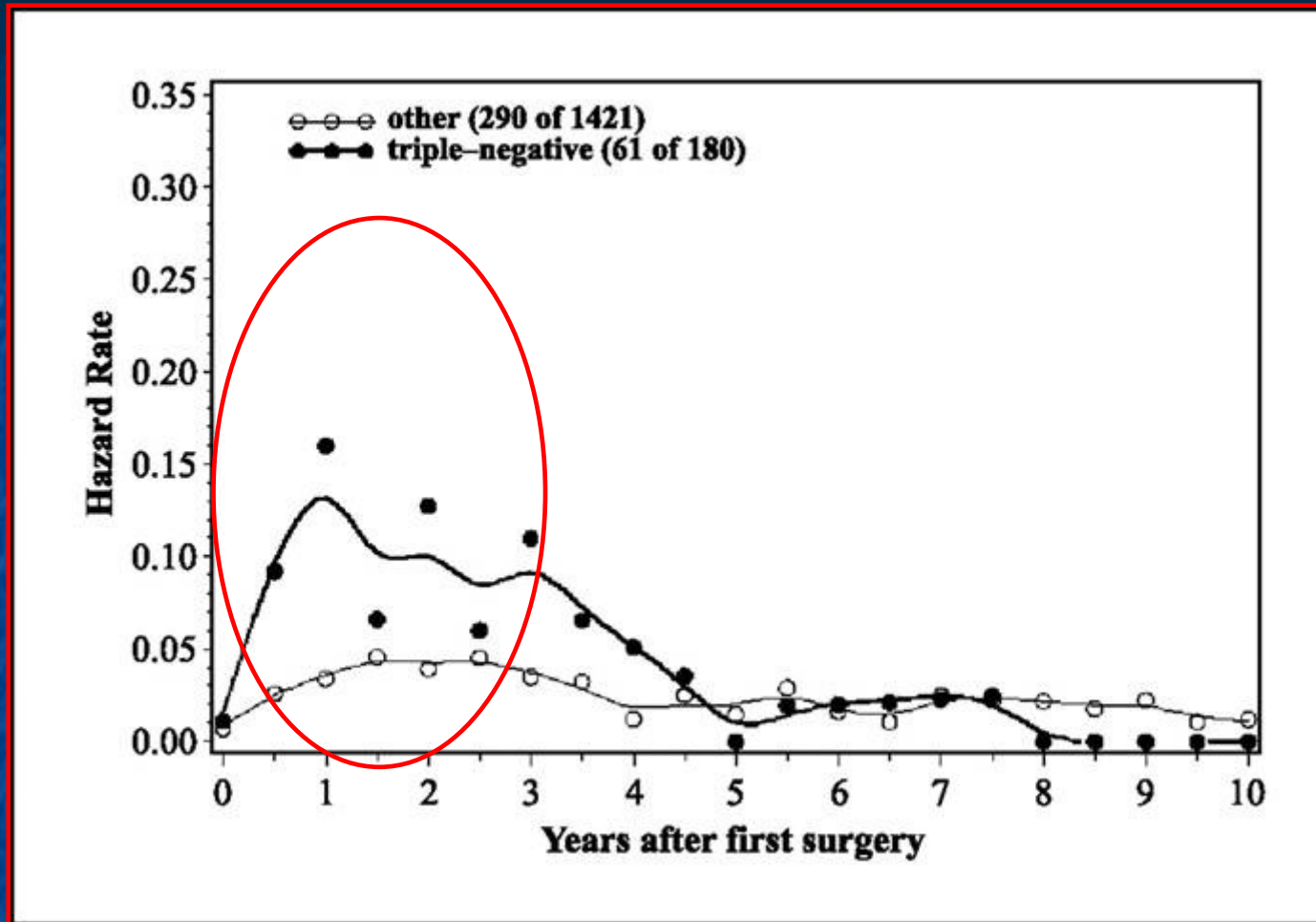
Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence

Rebecca Dent,¹ Maureen Trudeau,¹ Kathleen I. Pritchard,¹ Wedad M. Hanna,¹ Harriet K. Kahn,¹ Carol A. Sawka,¹ Lavina A. Lickley,¹ Ellen Rawlinson,² Ping Sun,² and Steven A. Narod²



Ricadute a distanza (%) : 33.9% vs 20.4%; (P < 0.0001)

Morti (%): 42.2% vs 28%; P < 0.0001
Sopravvivenza mediana: 4.2 vs 6 anni



- Il pattern di recidive durante i primi 5 anni di follow up era differente tra i 2 gruppi (triple negative vs no triple negative)
- Nessuna ricaduta a distanza dopo 8 anni: = predittivo di guarigione?

Decorso clinico

- **Rapido aumento nel rischio di ricadute a distanza a seguito della diagnosi**
- **Picco del rischio di ricaduta a 1-3 anni**
- **Le ricadute a distanza raramente sono precedute da recidive locoregionali**
- **Le recidive loco-regionali non sono predittive di metastatizzazione a distanza**
- **I tumori triple-negative hanno una maggiore incidenza di metastasi viscerali e, in particolare, di metastasi cerebrali e polmonari**

Quale terapia di 1A linea nella paziente triple negativa ?

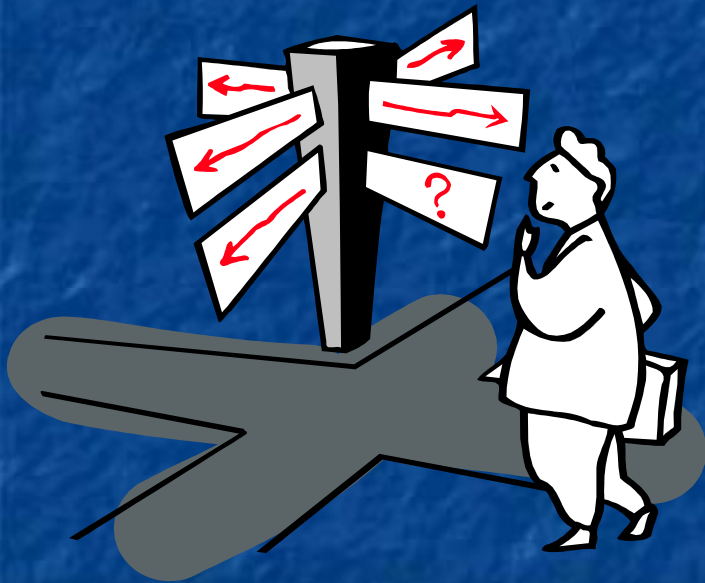
Paziente premenopausa

Recidiva precoce a livello osseo e linfonodale (terapia neoadiuvante 3 Fec + 3 Taxotere) in paziente con buon PS

Monochemioterapia ?

Polichemioterapia ?

Polichemioterapia + terapie biologiche ?



Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer

(Review -Cochrane Collaboration Issue 4 2009)

**43 trials clinici : 9742 pazienti , il 55 % in 1
linea metastatica**

**OS : polichemioterapia > monochemioterapia
(HR 0,88 C.I. 0,83-0,93) p <00001)**

**TTP polichemioterapia > monochemioterapia
(HR 0,78 (C.I. 0,74-0.82) p<00001)**

Maggio 2009 inizia trattamento
con Carboplatino (AUC 5) +
Taxolo 175 mg/m² + bevacizumab
7 mg /kg

Razionale : efficacia di schedule
con Sali di platino.

Vantaggio dall' aggiunta di farmaci
antiangiogenetici (E2100 AVADO
RIBBON 1)

Mechanisms of DNA Repair

Environmental factors

(UV, radiation, chemicals)

Normal physiology

(DNA replication, ROS)

Chemotherapy

(alkylating agents, antimetabolites)

Radiotherapy

DNA DAMAGE



Cell Death

MAJOR DNA REPAIR PATHWAYS

Single Strand Breaks

- Nucleotide excision repair
- Base excision repair
 - PARP1

Replication Lesions

- Base excision repair
 - PARP1

Double Strand Breaks

- Non-homologous end-joining
- Homologous recombination
 - BRCA1/BRCA2
- Fanconi anemia pathway
- Endonuclease-mediated repair

DNA Adducts/Base Damage

- Alkyltransferases
- Nucleotide excision repair
- Base excision repair
 - PARP1

Pathologic Complete Response Rates in Young Women With *BRCA1*-Positive Breast Cancers After Neoadjuvant Chemotherapy

Tomasz Byrski, Jacek Gronwald, Tomasz Hazarski, Ewa Grybowska, Magdalena Budryk, Malgorzata Surwicka, Tomasz Mierzwa, Marek Szwiec, Rafał Wbitowski, Monika Stolek, Rebecca Dent, Jan Lubinski, and Steven Narod

Table 2. Treatment and Response to Different Chemotherapy Regimens

Regimen	No. of Patients Treated	No. of pCRs	% pCRs
CMF	14	1	7
AC	23	5	22
FAC	28	6	21
AT	25	2	8
Cisplatin	12	10	83

NOTE. The CMF category includes four patients treated with cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, and prednisone and two patients with cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, vincristine, and prednisone. Abbreviations: pCR, pathologic complete response; CMF, cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil; AC, doxorubicin and cyclophosphamide; FAC, fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide; AT, doxorubicin and docetaxel.

Targeted Chemotherapy? Platinum in *BRCA1*-Dysfunctional Breast Cancer

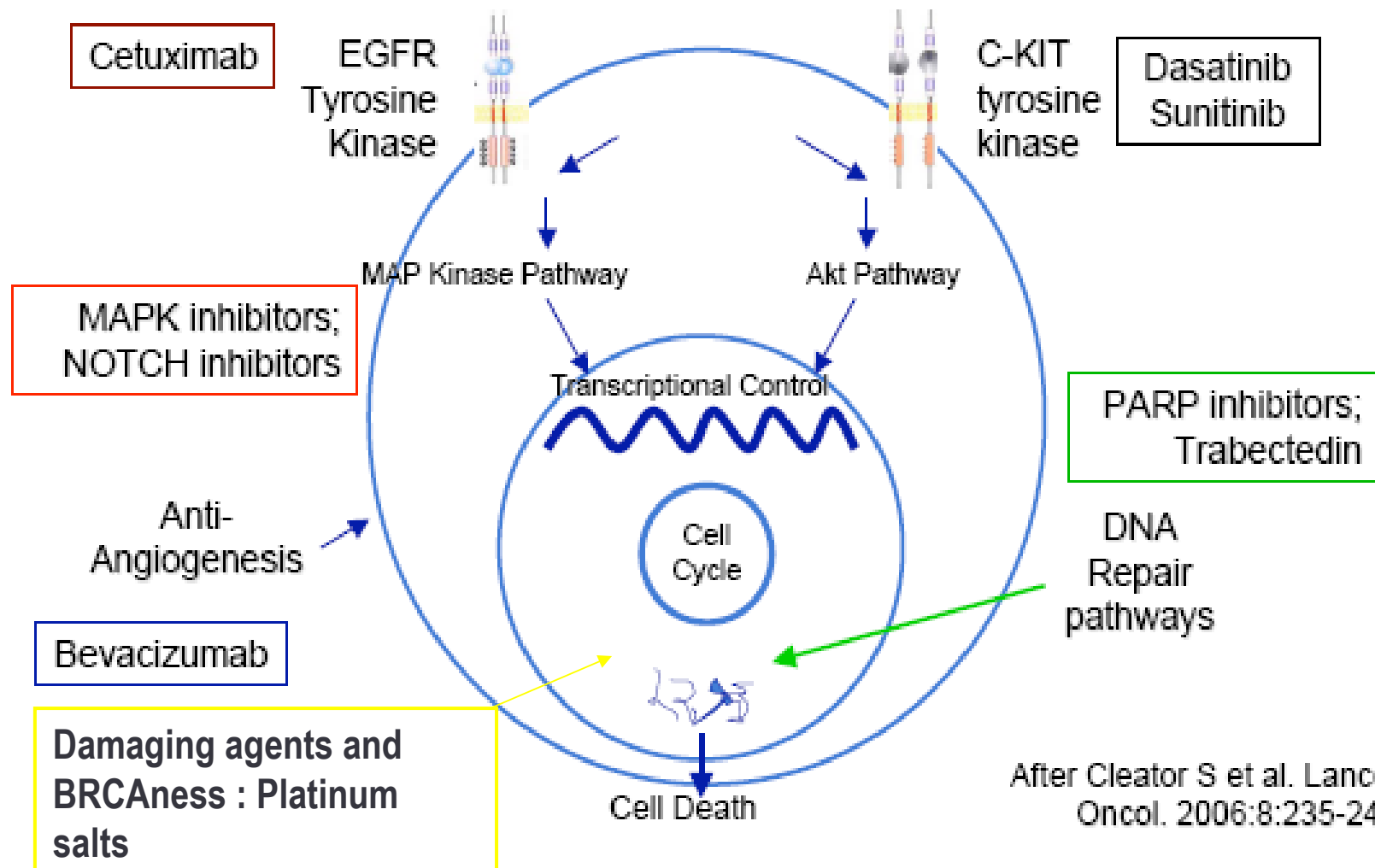
Lisa A. Carey, Division of Hematology/Oncology, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC

Do these data suggest that we should incorporate platinum agents into adjuvant or neoadjuvant therapy in *BRCA1* carriers? No. On the basis of currently available evidence, we cannot say that there is definitive evidence of a platinum benefit in triple-negative or even *BRCA1*-associated breast cancer, nor can we say that there is adequate evidence to routinely incorporate platinum agents into adjuvant or neoadjuvant therapy for any identifiable subtype of breast cancer.

Upcoming studies:

- CALGB 40603 neoadj study: to assess the benefit of adding carboplatin to taxane therapy in stage II-III triple negative breast cancer (planned up-front biopsies for predictive biomarker determination)
- TBCRC 009 Phase II single agent cisplatin or carboplatin in triple negative disease

Triple-Negative Breast Cancers: Potential Therapeutic Targets

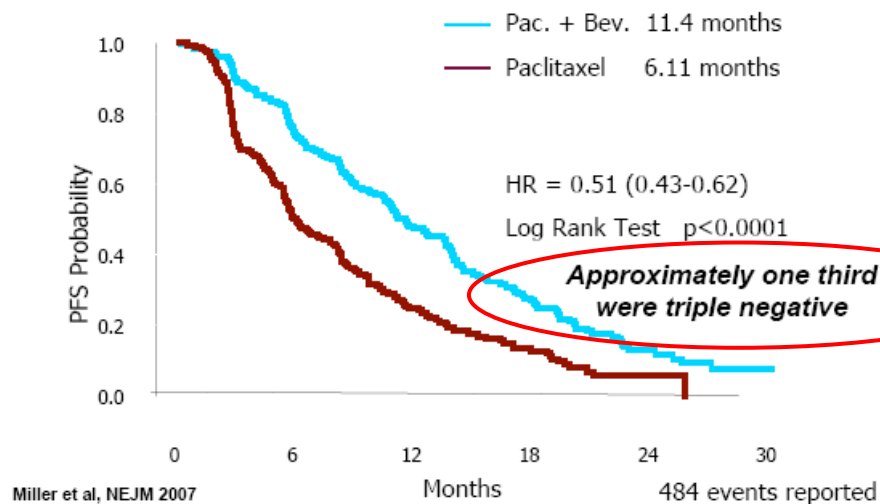


ORIGINAL ARTICLE

Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer

Kathy Miller, M.D., Molin Wang, Ph.D., Julie Gralow, M.D., Maura Dickler, M.D., Melody Cobleigh, M.D., Edith A. Perez, M.D., Tamara Shenkier, M.D.,

Progression Free Survival Paclitaxel vs Paclitaxel + Bevacizumab

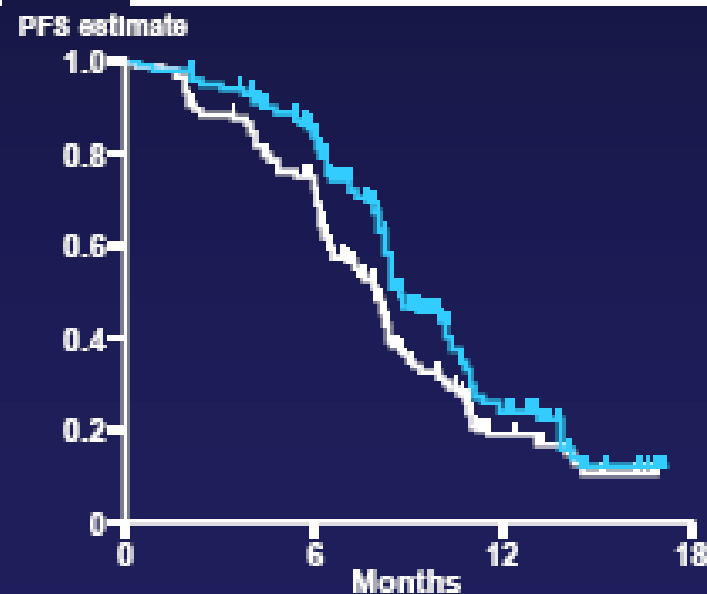
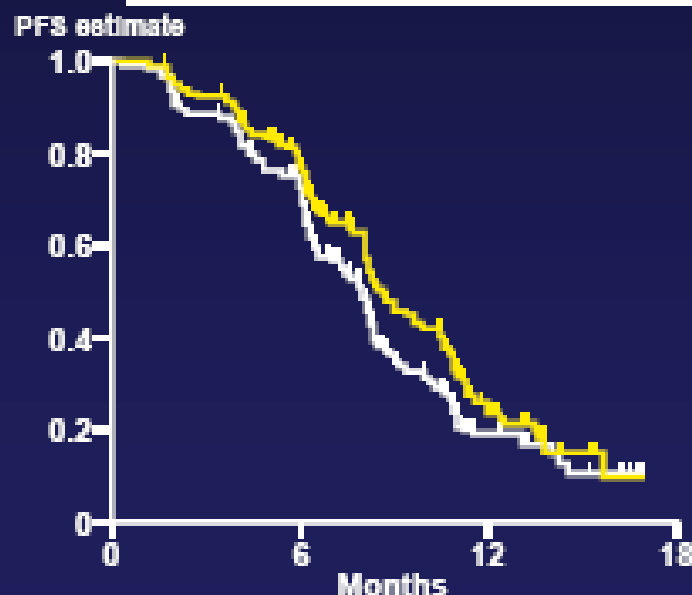


L'analisi per sottogruppi sui dati dello studio registrativo E2100 ha confermato che nei triple negative la PFS passava da 4.6 a 8.8 mesi con l'aggiunta dell'antiangiogenetico

AVADO: Docetaxel ± Bevacizumab

	Placebo + docetaxel (n=241)	Bev 7.5 [†] + docetaxel (n=248)
HR + 95% CI (unstratified)		0.79 (0.63–0.98) p=0.0318
HR + 95% CI (stratified*)		0.88 (0.64–0.89) p=0.0035
Median	8.0	8.7

	Placebo + docetaxel (n=241)	Bev 15 [†] + docetaxel (n=247)
HR + 95% CI (unstratified)		0.72 (0.57–0.90) p=0.0033
HR + 95% CI (stratified*)		0.81 (0.48–0.78) p<0.0001
Median	8.0	8.8



[†]mg/kg q3w; *Data censored for non-protocol therapy before PD

AVADO

Angiogenesis Inhibition

AVADO: PFS subgroup analysis (ITT)

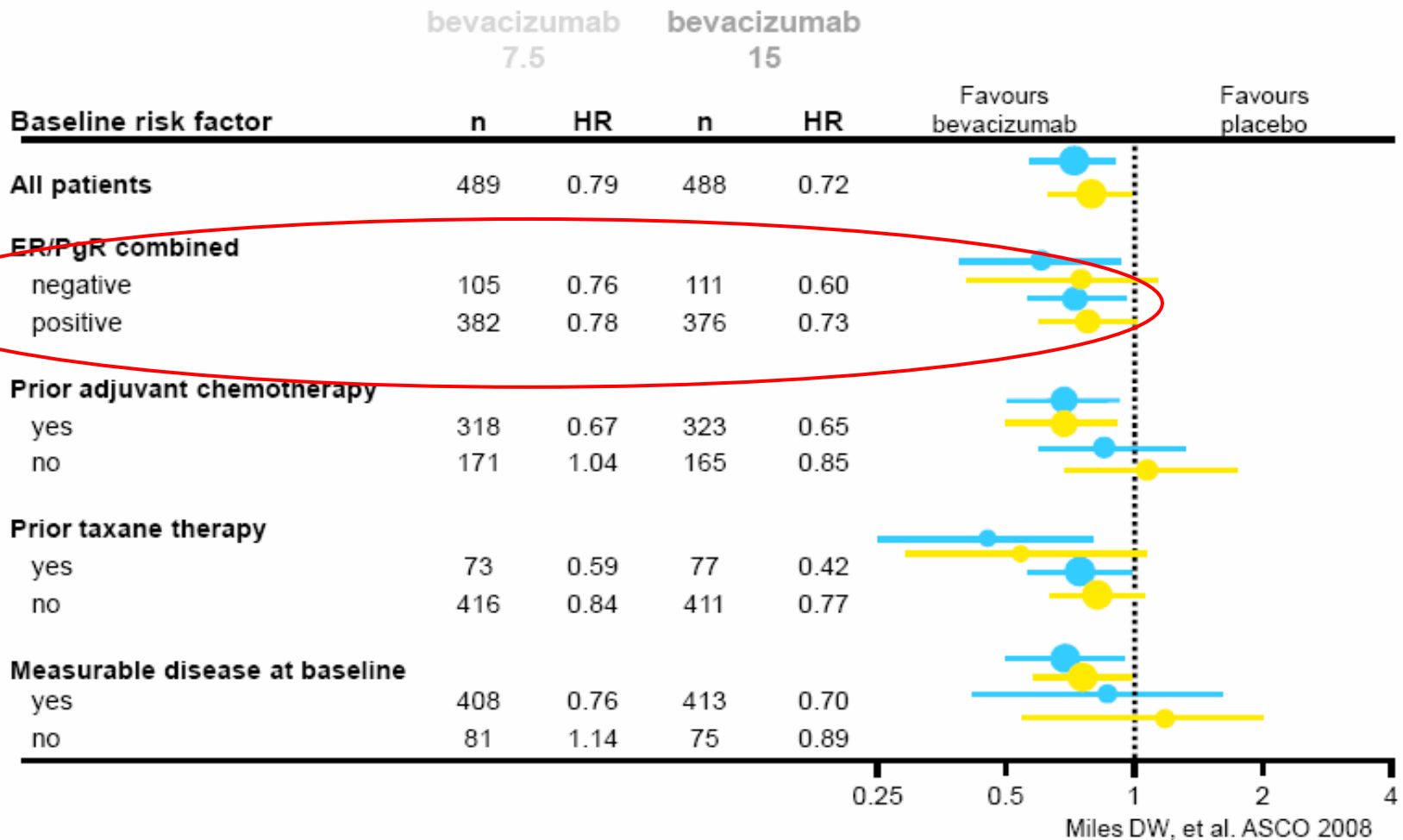


Figura 1 - PFS nei vari studi

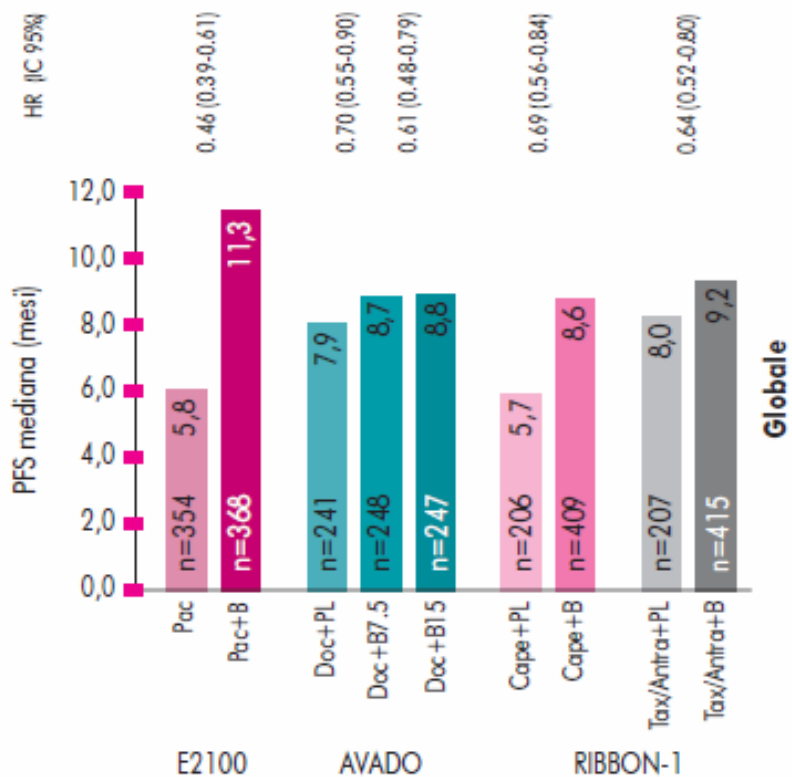
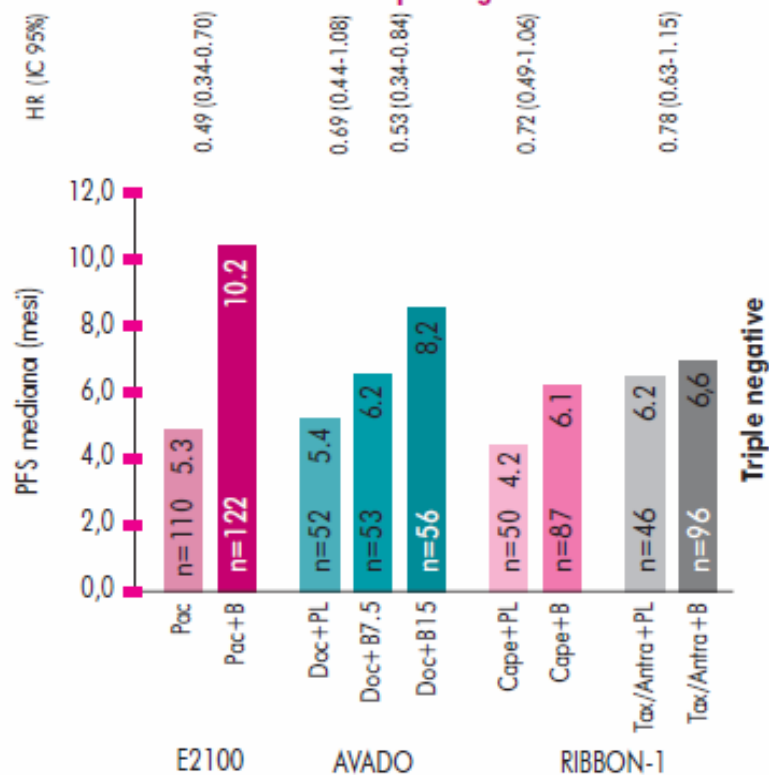


Figura 3 - PFS nei vari studi per le pazienti con tumore triplo negativo



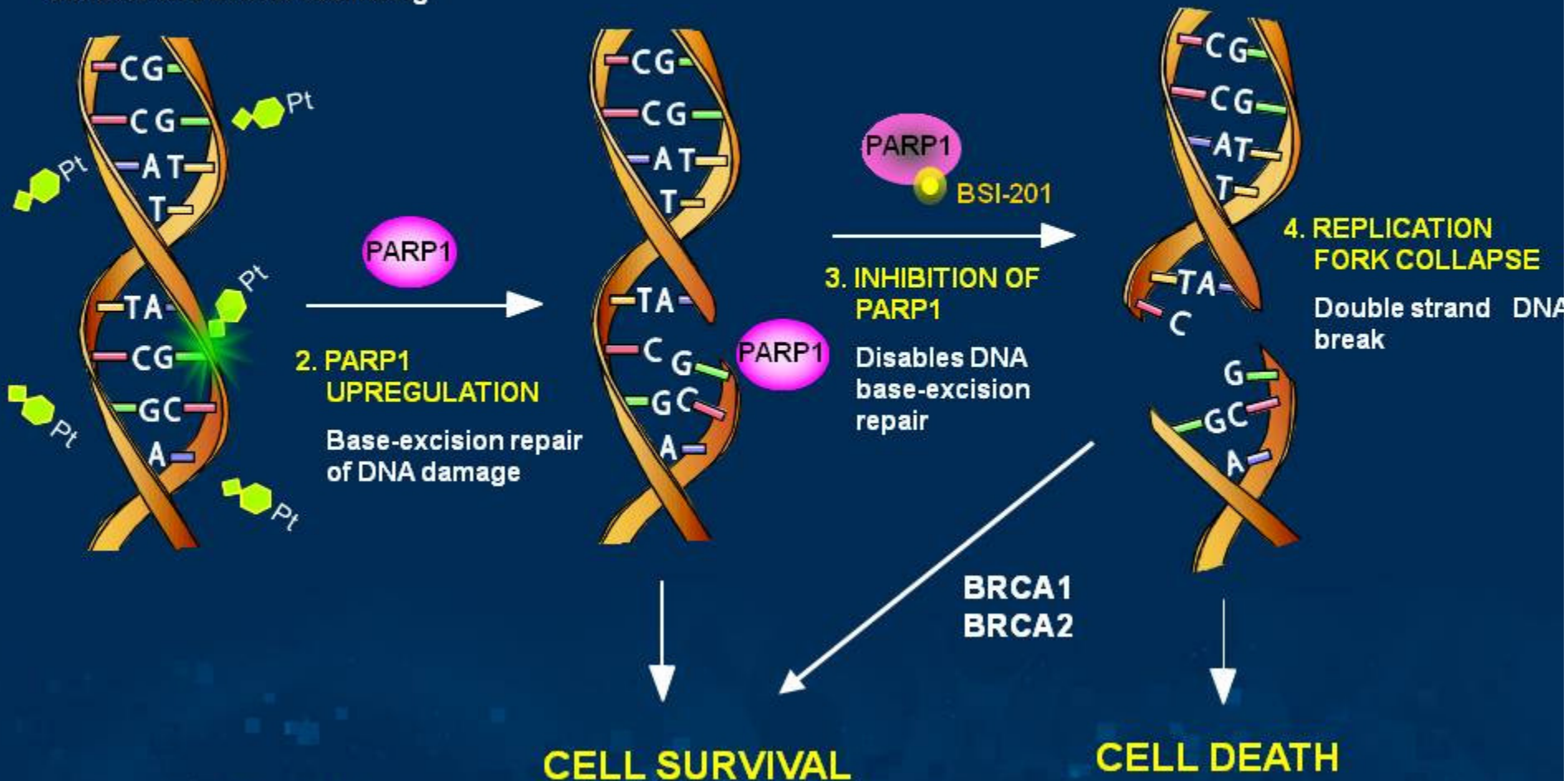
Triple negative: ER negative, PR negative, HER2 negative secondo IHC e/o FISH.
Esclusi i tumori non noti.

**Agosto 2009 rivalutazione
dopo terzo ciclo di
trattamento : riscontro PET
di diffuso interessamento
metastatico a livello
scheletrico ed epatico .**

PARP Inhibitor Mechanism of Action

1. PLATINUM CHEMOTHERAPY

Inflicts DNA damage via adducts and DNA crosslinking



EGFR e triple negative

EGFR espresso in circa 60% dei triple negative
Possibile ruolo del cetuximab e degli inibitori delle
tirosinchinasi (TKI).

Alcuni dati sono stati riportati con cetuximab:

ASCO 2008: studio TBCRC001

Studio di fase 2 Randomizzato in 102 pazienti
metastatiche variamente pretrattate

31 solo cetuximab (braccio chiuso per basso RR)

Carey ASCO 2008

SABCS 2007: studio *US Oncology*

Trial di fase 2 Randomizzato di 72 pazienti

L'aggiunta di cetuximab al regime carboplatino-
CPT11 portava il tasso di risposta dal 30 al 49%.

O'Shaughnessy J SABCS 2007

“Triple Negative” Breast Cancer: conclusioni

- **Ruolo di trattamenti chemioterapici convenzionali e non convenzionali (Sali di platino)**
- **Future opzioni terapeutiche basate sulla definizione di “target” ottimali**
 - **agenti antiangiogenetici in combinazione con chemioterapie stancard (A. Brufsky abstr. 1021 ASCO 2010)**
 - **PARP inibitori**
 - **Agenti multitarget**
 - **Combinazioni.....**