

**MODULO 2 BIS: DESCRIZIONE DEL CONTRIBUTO DI CIASCUNA UNITÀ OPERATIVA**

(Si devono presentare tanti moduli 2 bis quante sono le Unità Operative coinvolte)

**UNITÀ OPERATIVA:** \_\_Divisione Oncologia Medica C\_\_**RESPONSABILE SCIENTIFICO:** nominativo: \_\_Diana Crivellari\_\_struttura di appartenenza : \_\_OMC\_\_ funzione:\_\_Codirettore\_\_indirizzo : \_\_Via F. Gallini 2

Aviano \_\_\_\_\_

N. tel: \_\_0434 659024\_\_ N. fax: \_\_0434 659453\_\_indirizzo E-mail: \_\_\_\_dcrivellari@cro.it\_\_\_\_\_**RAPPRESENTANTE LEGALE:** nominativo: \_\_Direttore

Generale \_\_\_\_\_

**CONTRIBUTO SPECIFICO FORNITO AL WP**

(max 20 righe)

\_\_ Il tumore della mammella è una delle patologie più frequenti riscontrata nelle donne anziane , sia perché l'incidenza di questo tumore aumenta con l'aumentare dell'età, sia perché le donne hanno una speranza di vita più lunga degli uomini e hanno pertanto un maggior rischio di andare incontro a questa patologia tumorale. Nella nostra Divisione ci si sta occupando ormai da molti anni della problematica del trattamento delle donne anziane affette da carcinoma mammario sia in fase avanzata che in fase adiuvante postoperatoria. Sono stati ormai pubblicati diversi studi sull'argomento ed attualmente sono in corso nuovi progetti tra cui il più importante è lo studio CASA cioè uno studio condotto nell'ambito dell'International Breast Cancer Study Group (IBCSG) e del Breast International Group (BIG)\_dove si vuole valutare l'impatto della chemioterapia adiuvante in donne anziane operate per un carcinoma mammario non endocrino-responsivo e soprattutto in donne che non siano in ottime condizioni generali e per le quali pertanto un trattamento standard rischierebbe di essere troppo tossico. Diventa pertanto di fondamentale importanza una corretta valutazione geriatrica con la quale si possa selezionare il gruppo di pazienti "vulnerabili" da poter trattare. Un altro aspetto molto importante del quale ci stiamo occupando è la valutazione della tollerabilità delle pazienti anziane dei nuovi farmaci ormonali quali gli inibitori dell'aromatasi sia per quanto riguarda le problematiche cardio-vascolari che le problematiche ossee (osteoporosi e rischio di fratture). C'è poi tutto il nuovo capitolo delle nuove "target therapies" di cui ancora si sa troppo poco nella paziente anziana e che attualmente stiamo trattando in fase

avanzata sia con il trastuzumab che con il bevacizumab in diversi e specifici protocolli. Inoltre nell'ambito del Dipartimento Senologico è auspicabile una iniziale valutazione geriatrica delle pazienti ancora prima che queste vengano operate in modo da evitare qualsiasi problema pre o postoperatorio. Sono inoltre in atto Collaborazioni con l'Unità operativa di Cardiologia per la valutazione specifica delle problematiche cardiologiche (vedi progetto Dr.ssa Viel) e valutazioni di polimorfismi genetici in pazienti in terapia ormonale con inibitori dell'aromatasi, in collaborazione con l'unità operativa di Farmacologia Sperimentale e Clinica diretta dal Dr Toffoli.

MODULO 2BIS

### **METODOLOGIA**

SPECIFICARE: a) Popolazione oggetto di studio; b) Intervento/i; c) Indicatori per la valutazione; d) Disegno dello studio

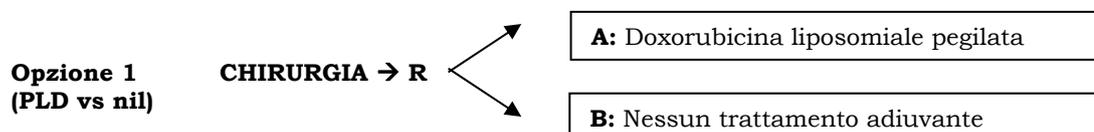
(max 1 pagina)

Per quanto riguarda le pazienti anziane affette da carcinoma della mammella afferenti all'Oncologia Medica C operate per un tumore non endocrino-responsivo (ER e PgR negativi) è stato attivato lo studio CASA del quale siamo Centro Coordinatore per l'Italia.

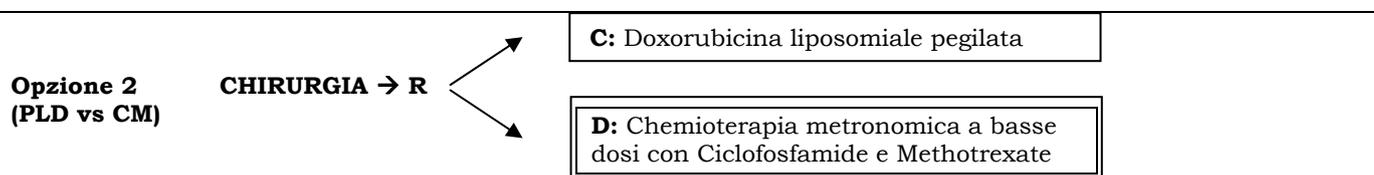
Lo scopo dello studio CASA è quello di definire quale sia il migliore trattamento adiuvante del carcinoma mammario non endocrino-responsivo in donne di età avanzata ( $\geq 66$  anni) in cui si assume che i regimi "standard" di chemioterapia, derivati da studi clinici condotti in coorti di donne più giovani, siano troppo tossici o non adeguati.

Lo studio comprende due opzioni di randomizzazione, una delle quali viene scelta dall'investigatore in base alla propria decisione ed alla preferenza della paziente:

L'**Opzione 1** confronta un trattamento con doxorubicina liposomiale pegilata rispetto a nessun trattamento adiuvante, ed è disegnata per pazienti che, a giudizio dell'oncologo curante e/o in base alle preferenze della paziente, sono candidate a non ricevere una chemioterapia adiuvante.



L'**Opzione 2** confronta un trattamento con doxorubicina liposomiale pegilata rispetto ad una chemioterapia metronomica a basse dosi con Ciclofosfamide e Methotrexate, ed è disegnata per pazienti che, a giudizio dell'oncologo curante e/o in base alle preferenze della paziente, sono candidate a ricevere qualche trattamento adiuvante.



Lo studio è multicentrico e il nostro Istituto funge da Centro Coordinatore per l'Italia, si prevede di coinvolgere un totale di 1296 pazienti in tutto il mondo nell'ambito dell'International Breast Cancer Study Group e del Breast International Group. Il periodo di trattamento previsto dallo studio sarà di 16 settimane, seguito da un follow-up di 5 anni.

L'obiettivo primario sarà l'intervallo libero dal carcinoma mammario, obiettivi secondari saranno la tollerabilità, gli eventi avversi, la qualità di vita, la sopravvivenza libera da malattia, le sedi di ripresa, i secondi tumori, la sopravvivenza globale e le cause di morte.

Per la malattia metastatica sono in corso dei trattamenti con inibitori dell'aromatasi associati a Bifosfonati (per ridurre il rischio di fratture patologiche particolarmente invalidanti in una paziente anziana) e anche nuove terapie con farmaci a target molecolari quali il trastuzumab o il bevacizumab, questi nuovi farmaci sono molto attivi ma, soprattutto il trastuzumab se associato alla chemioterapia con antracicline ha dato casi di cardiotoxicità che necessitano pertanto di una stretta valutazione e collaborazione terapeutica con i Cardiologi.

## PARTECIPAZIONE CARDIOLOGICA AL PROGETTO: MODELLI INTERDISCIPLINARI DI INTERVENTO PER LA CURA DEI PAZIENTI ONCOLOGICI IN ETÀ GERIATRICA

Il progetto intende contribuire a definire l'età biologica dell'anziano e individuare fattori predittivi delle tossicità e di risposta alla terapia farmacologica dell'anziano affetto da tumore, allo scopo di:

- 1) favorire una standardizzazione di percorsi terapeutici differenziati
- 2) ottimizzare il rapporto rischio/beneficio della chemioterapia, con miglioramento dell'outcome e riduzione della tossicità
- 3) individuare biomarcatori predittivi di tossicità e risposta alla terapia farmacologica nel paziente anziano.

Popolazione oggetto dello studio: pazienti di età  $\geq 70$  anni con diagnosi di neoplasia e che debbano essere sottoposti a trattamento chemioterapico od ormonoterapico.

Ogni paziente che entra nel protocollo verrà valutato con visita + elettrocardiogramma ed ecocardiogramma di base (vedi schedina raccolta dati). Ulteriori approfondimenti diagnostici (prova da sforzo, Holter...) verranno indicati dal cardiologo in base ai risultati della visita ed alla chemioterapia prevista. (La valutazione ecocardiografica comprende la valutazione delle dimensioni e cinetica delle camere cardiache, valutazione bidimensionale e doppler degli apparati valvolare nonché parametri di funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro.). Il follow-up ecocardiografico verrà riservato ai pazienti in trattamento con antracicline ed Herceptin.

Ulteriori valutazioni ecocardiografiche verranno programmate a 6 mesi e a un anno dalla fine del trattamento

Disegno dello studio: studio prospettico longitudinale

Indicatori di tossicità: - modificazioni cliniche ed elettrocardiografiche  
- modificazioni dei parametri di funzione sistolo-diastolica ventricolare sinistra

E' inoltre fondamentale una stretta collaborazione con l'Unità Operativa di Farmacologia Sperimentale e Clinica: sappiamo che la farmacogenetica studia il ruolo di polimorfismi genetici, cioè le alterazioni strutturali costitutive del patrimonio genetico degli individui, coinvolte nell'azione dei farmaci. Il ruolo del patrimonio genetico nella risposta alle terapie antitumorali riveste primaria importanza nel paziente anziano dove specifiche attività metaboliche sono fisiologicamente alterate e quindi più influenzabili da alterazioni genetiche che nel paziente giovane possono risultare ininfluenti. Alcuni polimorfismi genetici coinvolti nell'azione dei farmaci intervengono anche nel metabolismo di prodotti endo e xenobiotici e possono perciò rappresentare un potenziale rischio all'insorgenza di tumori.

Il principale obiettivo della ricerca è il miglioramento della qualità e dell'efficacia di terapie farmacologiche antitumorali nel paziente anziano mediante individuazione di parametri biochimico molecolari su cui basare l'ottimizzazione del trattamento farmacologico. In particolare lo studio riguarderà determinanti farmacogenetici di tossicità e risposta ai farmaci antitumorali impiegati nelle terapie indicate nel presente progetto. L'attività di ricerca proposta nel settore della farmacogenetica sarà integrata con il monitoraggio nel paziente di parametri farmacocinetici/biochimici con l'obiettivo primario della comprensione del risultato fenotipico delle varianti genetiche e per individuare potenziali interazioni metaboliche tra farmaci antitumorali spesso usati in associazioni polichemioterapiche nel paziente neoplastico.

### **analisi molecolari**

- L'analisi genetica verrà effettuata utilizzando DNA proveniente dal sangue dei pazienti. I campioni di sangue raccolti verranno catalogati e conservati in apposite bio-banche. - Il DNA genomico verrà estratto dal campione biologico di sangue intero attraverso un kit di estrazione che utilizza una soluzione di proteinasi K per la digestione cellulare. La valutazione dei polimorfismi si basa sull'amplificazione della porzione di gene di interesse mediante tecnica PCR.

Per l'analisi dei polimorfismi verranno utilizzate le seguenti metodiche già validate per specifici polimorfismi:  
-separazione elettroforetica dei prodotti di PCR per GSTM1 ed GSTT1,

- Metodo RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) per i geni del trasporto MRP2 ed enzima target TS;
- metodo pyrosequencing (mini-sequenziamento) per l'analisi di polimorfismi di geni coinvolti nel riparo del DNA come XPD, XRCC1, hOGG1, APE1, hMLH1, hMSH2, XRCC3; nel metabolismo dei farmaci GSTA1 e geni coinvolti nell'attività antiossidante come SOD2 ed SOD3;
- Metodo TaqMan: verranno analizzati i polimorfismi dei geni coinvolti nel metabolismo dei farmaci GSTP1, e nel riparo del DNA, come ERCC1, XRCC1.

---

**Disegno dello studio.** Il disegno dello studio dovrà rispondere ai seguenti obiettivi:

1. Ruolo di specifici polimorfismi genetici nella tossicità e risposta a terapie antitumorali chemio od ormonoterapiche nel paziente anziano.
2. Verificare il ruolo di polimorfismi genetici coinvolti nella tossicità e risposta a i farmaci, nel rischio relativo d'insorgenza di neoplasie e nella sopravvivenza del paziente anziano

Il disegno dello studio prevede:

- la definizione di specifici protocolli di studio per le necessarie approvazioni dei comitati Etici Competenti.
- La creazione di "data base" e bio-banche per la conservazione dei campioni
- La validazione di tutte le metodologie bioanalitiche
- La raccolta dei campioni biologici e di tutti i dati clinici d'interesse
- L'elaborazione statistica dei dati clinici e molecolari per le correlazioni farmacodinamiche e biochimiche.
- Stesura di lavori scientifici.



**COMPOSIZIONE DEI COSTI DELL'UNITÀ OPERATIVA**

| <b><u>Voci di costo e breve descrizione</u></b>   | <b><u>Totale</u></b> | <b><u>di cui a carico dei fondi ministeriali</u></b> |
|---|----------------------|--|
| 1. Personale dipendente<br>2 medico, per 26 mesi<br>1 farmacista, x 2 mesi<br>1 chimico x 2 mesi<br>1 tecnico x 4 mesi<br>1 medico cardiologo x 18 mesi                           | 150.000              | NULLA  |
| 2. Personale a contratto/consulenza/borsa di studio<br>1 medico contrattista per 36 mesi<br>1 biologo per 6 mesi<br>1 farmacologo per 4 mesi<br>1 infermiera di ricerca x 12 mesi | 90.000               | 60.000   |
| 3. Missioni   | 15.000               | 3.000  |
| 4. Attrezzature (solo a noleggio o leasing):<br>PC portatile  | 20.000               | 5.000  |
| 5. Materiale di consumo<br>elettrodi per carta<br>Provette<br>reagenti  | 38.000               | nulla  |
| 6. Pubblicazioni / organizzazione convegni, ecc.  | 20.000               | 5.000  |
| 7. Elaborazione dati (specificare)<br>software di analisi, consulenze _____   | nulla                | nulla  |
| <b>subTOTALE</b>  | <b>333.000</b>       | <b>73.000</b>  |
| <b>TOTALE</b>   |                      | <b>+10% 80.300</b>                                   |

**Curriculum Vitae del Responsabile Scientifico dell'Unità Operativa**

(max 1 pagina)

(PERIODO DI RIFERIMENTO: ULTIMI 5 ANNI; INDICARE ANCHE LE 10 PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE RITENUTE PIÙ SIGNIFICATIVE, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO A QUELLE DELL'AREA TEMATICA SCIENTIFICA SULLA QUALE INSISTE IL WP)

DIANA CRIVELLARI

- Laureata in Medicina e Chirurgia presso l'università di Padova nel 1977 e specializzazione in Oncologia nel 1983.
- Membro dell'International Breast Cancer Study Group dal 1986 e Study-chair dello Studio X e studio CASA. Membro dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica dal 1978
- Responsabile di Unità Operativa Semplice Dipartimentale preposta alle terapie precauzionali del Tumore della mammella dal 1997 e quindi Codirettore della Divisione di Oncologia Medica C del CRO di Aviano dal 2007

Pubblicazioni significative degli ultimi anni

- Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rudenstam CM, Thurlimann B, Price KN, Coates AS, Hurny C, Bernhard J, Lindtner J, Collins J, Senn HJ, Cavalli F, Forbes J, Gudgeon A, Simoncini E, Cortes-Funes H, Veronesi A, Fey M, Goldhirsch A.  
Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the International Breast Cancer Study Group Trial VII. *J Clin Oncol* 2000 Apr 18; (7):1412-22.
- Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Collins J, Thurlimann B, Rudenstam CM, Lindtner J, Crivellari K, Cortes-Funes H, Simoncini E, Werner ID, Coates AS, Goldhirsch A.  
Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer?. *Lancet* 2000 May 27; 355(9218):1869-74. Review.
- Crivellari D, Pagani O, Veronesi A, Lombardi D, Nole F, Thurlimann B, Hess D, Borner M, Bauer J, Martinelli G, Graffeo R, Sessa C, Goldhirsch A.: International Breast Cancer Study Group. High incidence of central nervous system involvement in patients with metastatic or locally advanced breast cancer treated with epirubicin and docetaxel. *Ann Oncol* 2001 Mar; 12(3):353-6.
- Crivellari D, Lombardi D, Scuderi C, Spazzapan S, Magri MD, Giorda g, Berretta M, Veronesi A. Breast cancer and pregnancy. *Tumori* 2002 May-Jun; 88(3):187-92. Review.
- Crivellari D, Spazzapan S, Lombardi D, Berretta M, Magri MD, Sorio R, Scalone S, Veronesi A. Treatment of older breast cancer patients with high recurrence risk. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003 Jun; 46(3):241-6. Review.
- Crivellari D, Price K, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Rudenstam CM, Lindtner J, Fey MF, Senn HJ, Coates AS, Collins J, Goldhirsch A: International Breast Cancer Study Group. Adjuvant endocrine therapy compared with no systemic therapy for elderly women with early breast cancer: 21-year results of International Breast Cancer Study Group Trial IV. *J Clin Oncol* 2003 Dec 15; 21(24):4517-23.
- Crivellari D, Lombardi D, Spazzapan S, Veronesi A, Toffoli G. New oral drugs in older patients: a review of idarubicin in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004 Feb; 49(2):153-63. Review.
- Crivellari D, Goldhirsch A, Coates A. Hormonal treatment duration in elderly patients: an open question. *J Clin Oncol* 2004 Mar 15; 22(6):1164-5; author reply 1165.

- Biganzoli L, Aapro M, Balducci L, Crivellari D, Minisini A, Piccart M. Adjuvant therapy in elderly patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004 Aug; 5(3):188-95; discussion 196-7. Review.
- Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, Keller M, Harder S, Theriault RL, Crivellari D, Klingebiel T, Louwen F, Kaufmann M. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006 Jan 15;106(2):237-46.
- Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, Crivellari D, Holmberg SB, Rey P, Dent D, Campbell I, Bernhard J, Price KN, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A, Gelber RD, Coates AS: International Breast Cancer Group. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol* 2006 Jan 20; 24(3):337-44. Epub 2005 Dec 12.
- Crivellari D, Lombardi D, Corona G, Massacesi C, Talamini R, Sorio R, Magri MD, Lestuzzi C, Lucenti A, Veronesi A, Toffoli G. Innovative schedule of oral idarubicin in elderly patients with metastatic breast cancer: comprehensive results of a phase II multi-institutional study with pharmacokinetic drug monitoring. *Ann Oncol* 2006 May; 17(5):807-12. Epub 2006 Feb 23.
- Crivellari D, Aapro M, Leonard R, von Minckwitz G, Brain E, Goldhirsch A, Veronesi A, and Muss H. Breast cancer in the elderly. *JCO Special Geriatric Issue Vol 25*,14, 2007