

VI ZOOM Journal Club 2016

Bologna, 17 Febbraio 2017

NH Hotel De La Gare

Coordinatore Alfio Di Grazia

Comitato esecutivo: Fiorenza De Rose, Maria Carmen De Santis, Lorenza, Marino, Icro Meattini, Bruno Meduri, Isabella Palumbo



III Sessione - *Il trattamento nella paziente oligometastatica*

Moderatori: Cristina Leonardi,
Cynthia Aristei

12.00 Rapporteur: Isabella Palumbo

12.15 Discussant: Simona Borghesi

12.30 Caso clinico: Sara Falivene

12.45 Discussione





33 anni

Menarca a 11 anni, ciclo regolare, 1 gravidanza a termine.

Nega uso di estroprogestinici, nega abitudini voluttuarie.

Nega familiarità per patologie oncologiche

Nega patologie concomitanti di rilievo

Apr 2008 QUAD SE destra: CDI G3 pT1c N0 M0 triple negative

Chemioterapia adiuvante con FEC90 per 6 cicli

Radioterapia adiuvante su mammella destra con frazionamento convenzionale

Febbraio 2011 recidiva su mammella controlaterale

Mastectomia sottocutanea bilaterale e biopsia linfonodale sentinella a sinistra

SINISTRA: CDI G2 pT1b pNs0 triple negative

DESTRA : displasia fibrocistica.

Dal 22/06/11 al 21/11/11 chemioterapia sec protocollo CMF per 4 cicli → docetaxel per 4 cicli.



The SCARE Project



Marzo 2012 asportazione di ulteriore recidiva al QSI parete toracica sinistra con comparsa di **PD polmonare bilaterale**

Da Maggio a Dicembre 2012 effettua chemio sec Paclitaxel e Bevacizumab
Dal 15/01/13 al 3/04/2013 per progressione polmonare Vinorelbina



30/04/2013 TC tb: evidenza di noduli polmonari al segmento dorsale del **lobo superiore destro** (18x17mm) e a **sede laterobasale** (18x11); nodulazioni linfonodali a sede ilare a destra; linfadenopatia di 10mm in sede retrosternale sinistra e subcentimetriche a sede prevascolare e paratracheale destra

Da maggio - agosto 2013 in terapia con Capecitabina.

26/08/2013 PET 18FDG-TC TB: incremento dimensionale dei noduli polmonari già presenti a destra al segmento dorsale del lobo sup (30x25 mm SUV 12.6), sede latero basale (28x24 mm SUV10.9), ilare dx (20 mm SUV 6.8)

Table 2. Studies investigating the use of SBRT in oligometastatic breast and colorectal cancer

| Study | Patients | Eligibility criteria | Study design | Site of metastases | Therapy | Median follow-up (months) | Median PFS (months) | Median OS (months) | Other therapy (percentage) |
|---------------------------|----------|----------------------------|---|--------------------------------|---------|---------------------------|---------------------|--------------------|--|
| Breast cancer | | | | | | | | | |
| Milano <i>et al.</i> [35] | 40 | <5 extracranial metastases | subgroup analysis of a prospective Phase II trial | liver, lung, lymph nodes, bone | SBRT | NR | 23 | not reached | adjuvant chemotherapy/hormonal therapy (80%) |

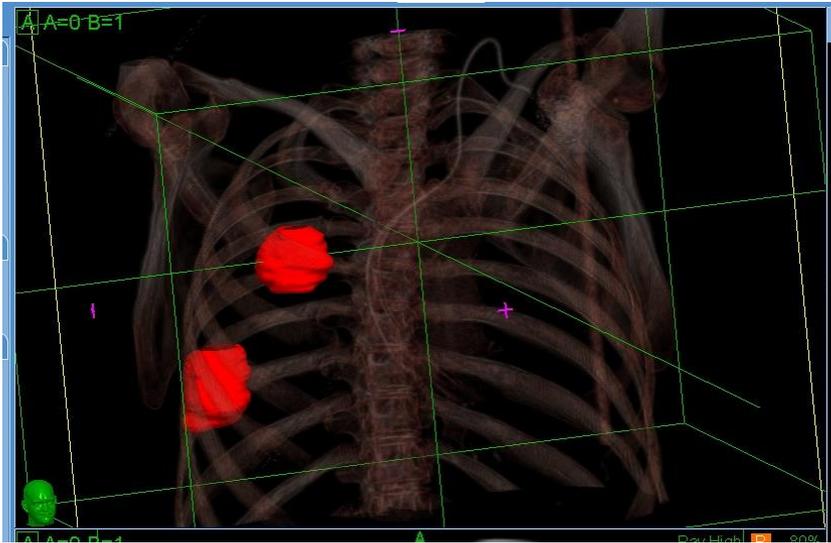


Ottobre 2013

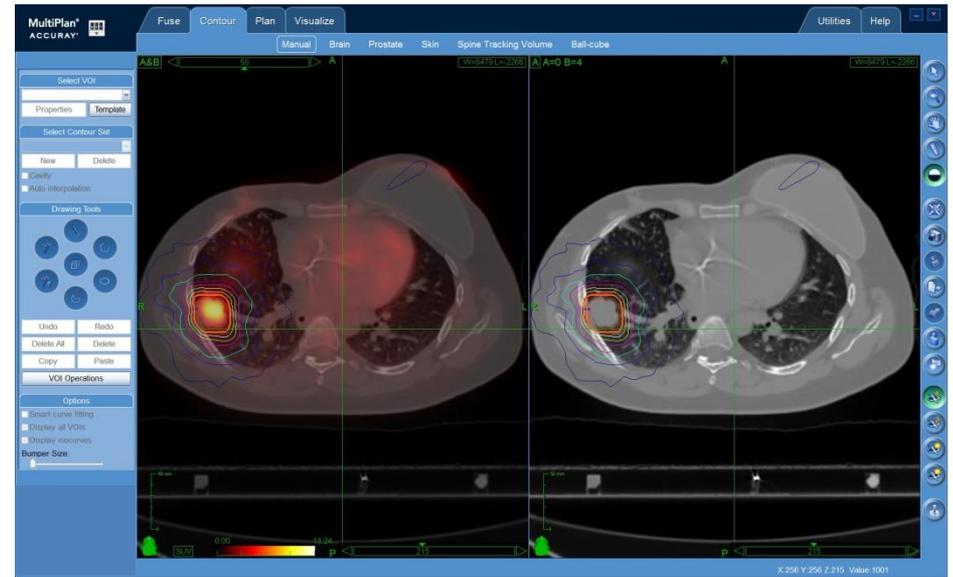
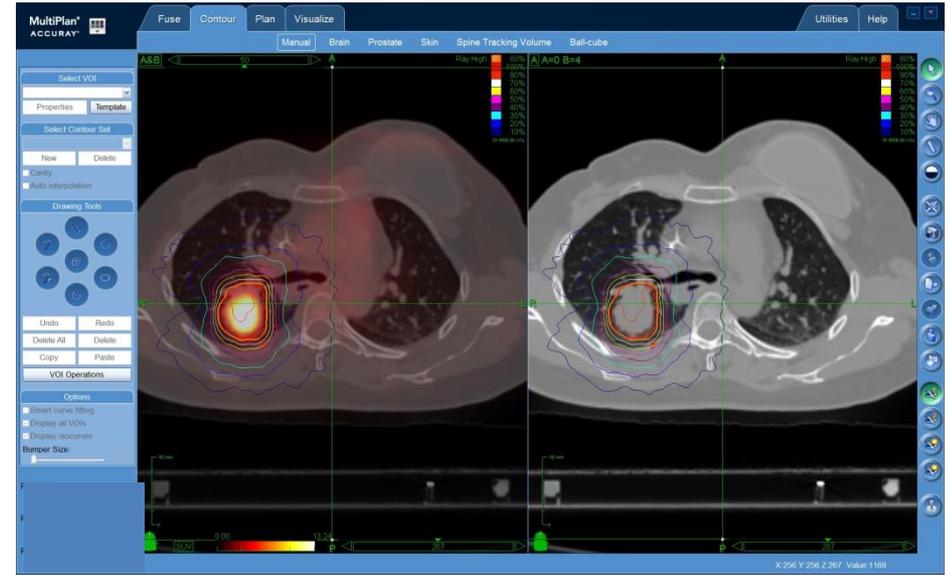
RT stereotassica con sistema CyberKnife

SRT su lesione in sede apicale polmone dx alla dose totale di 48 Gy (12 Gy die in 4 frazioni)

SRT su lesione in sede latero basale polmone dx alla dose totale di 48 Gy (12 Gy die in 4 frazioni)



Il trattamento è stato ben tollerato.
Nega sintomatologia clinica.



Seguono follow-up clinico strumentali. Riferito episodio di broncospasmo e fame d'aria rientrato con corticoterapia e broncodilatatori.

10/01/2014 **PET 18FDG-TC TB con mdc** *multiple zollette di addensamento parenchimale a livello del lobo superiore del polmone destro, a sede iloperilare del pomone destro, con broncogramma aereo contestuale, a livello del lobo inferiore omolaterale. Alla PET **riduzione del SUV** sulle lesioni polmonari radiotrattate (LSD SUV 7.4 vs 12, LID SUV 9.9 vs 10.9)*

PD encefalica

09/04/2014 **PET 18FDG-TC TB con mdc** *“Cranio: si rilevano aree nodulari ripetitive dalla patologica impregnazione contrastografica localizzate in sede fronto/parietale sinistra (4mm) e frontale sinistra (10mm contigua alla falce) entrambe con associato edema perilesionale...” Polmone: meno definite e meno dense le zollette di addensamento parenchimale evidenziate al lobo superiore ed al lobo inferiore del polmone destro...” alla PET “accumulo del tracciante a livello del lobo superiore (3,9) ed inferiore(2,5) del polmone destro di entità ridotte rispetto al precedente controllo PET del 10/01/2014... a livello encefalico si evidenzia disomogenea captazione del tracciante a livello della regione fronto-parietale sinistra con iperaccumulo a livello della regione frontale parafalcale sinistra (9,6). Utile RM”*

17/04/2014 **RM encefalo con mdc ev:** *“A sinistra si confermano le lesioni nodulari secondarie cortico-sottocorticali con anomala impregnazione contrastografica cercinata ed associato edema peri-focale in sede **fronto-parietale (5mm) e in sede fronto-basale para-sagittale (12x11mm)**. Millimetrica (3mm) e sfumata lesione nodulare cortico-sottocorticale con anomala impregnazione contrastografica e priva di significativo edema peri-focale, di analogo significato ripetitivo, si apprezza in sede **fronto-parietale destra**”*



Table 4

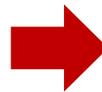
Framework steps for treatment of breast cancer brain metastases.

| Characteristic | Questions |
|-------------------------------------|---|
| Step 1: Consider the patient | |
| Performance status | Life expectancy? |
| Symptoms | Will surgery palliate best? Asymptomatic. Is treatment for brain metastases needed at this time? |
| Fitness for surgery | Co-morbidities? Anticoagulation? Antiplatelet therapy? |
| Step 2: Consider the disease | |
| Phenotype | Likely natural history? Estimated median survival? |
| Extracranial disease | Present? Absent? Progression? |
| Systemic therapy | Number of lines of therapy? Any more therapies available? Likelihood of response in extracranial disease? In brain? |
| Number | 1, $\leq 3-4$ or >4 ? |
| Size | Should surgery be considered? Is stereotactic radiosurgery feasible? Is neurosurgery feasible? |
| Location | Extensive and of concern? Moderate? Minimal? |
| Extent of oedema | |
| De novo or progressive disease | Prior therapy? |

Table 1a

Prognosis scores indicated by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Breast Cancer Graded Prognostic Analysis and the MD Anderson Cancer Centre (MDACC) modification*.

| | Score | | | | |
|--|-----------|-----------|---------|--------|--------|
| | 0 | 0.5 | 1.0 | 1.5 | 2.0 |
| RTOG Breast Graded Prognostic Assessment | | | | | |
| KPS | ≤ 50 | 60 | 70-80 | 90-100 | - |
| Phenotype | TNBC | - | HR + BC | HER2HN | HER2HP |
| Age (years) | ≥ 60 | <60 | - | - | - |
| MDACC revalidation of RTOG Graded Prognostic Analysis | | | | | |
| KPS | ≤ 50 | 60 | 70-80 | 90-100 | - |
| Phenotype | TNBC | HR + BC | HER2HN | HER2HP | - |
| Age (years) | >50 | ≤ 50 | - | - | - |
| Number | >3 | 1-3 | - | - | - |



| RTOG score | Overall survival (months) |
|------------|---------------------------|
| 0-1.0 | 3.4 |
| 1.5-2.0 | 7.7 |
| 2.5-3.0 | 15.1 |
| 3.5-4.0 | 25.3 |

| MDACC score | Overall survival (months) |
|-------------|---------------------------|
| 0-1.0 | 2.6 |
| 1.5-2.0 | 9.2 |
| 2.5-3.0 | 29.9 |
| 3.5-4.0 | 28.8 |

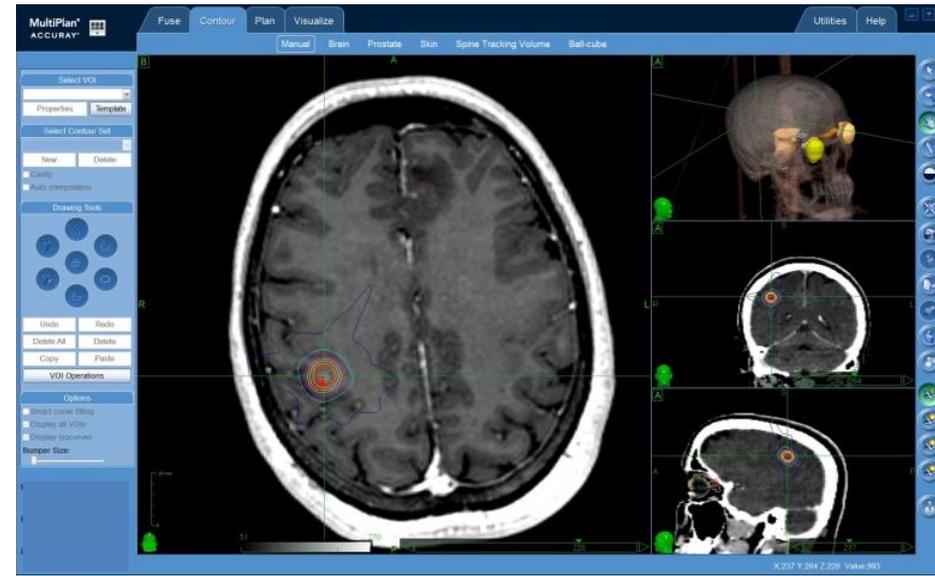
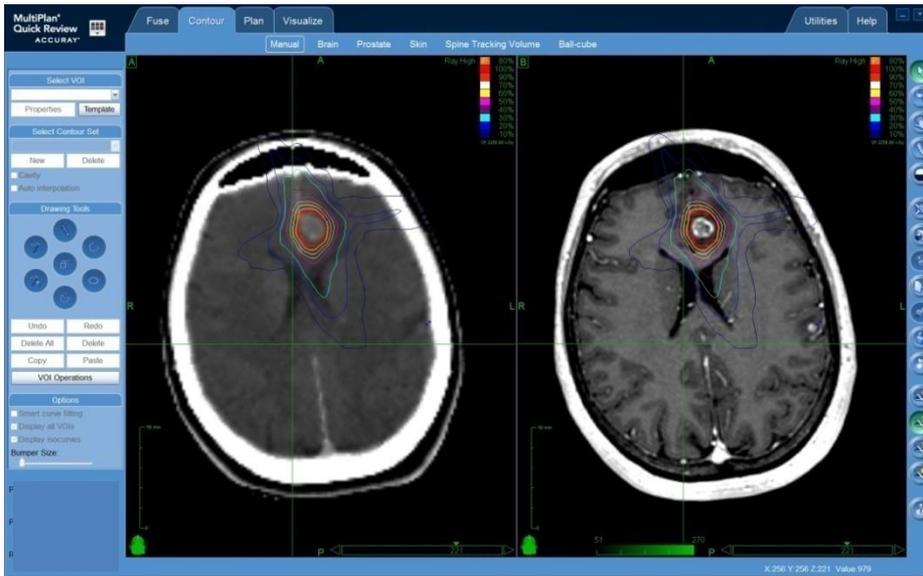
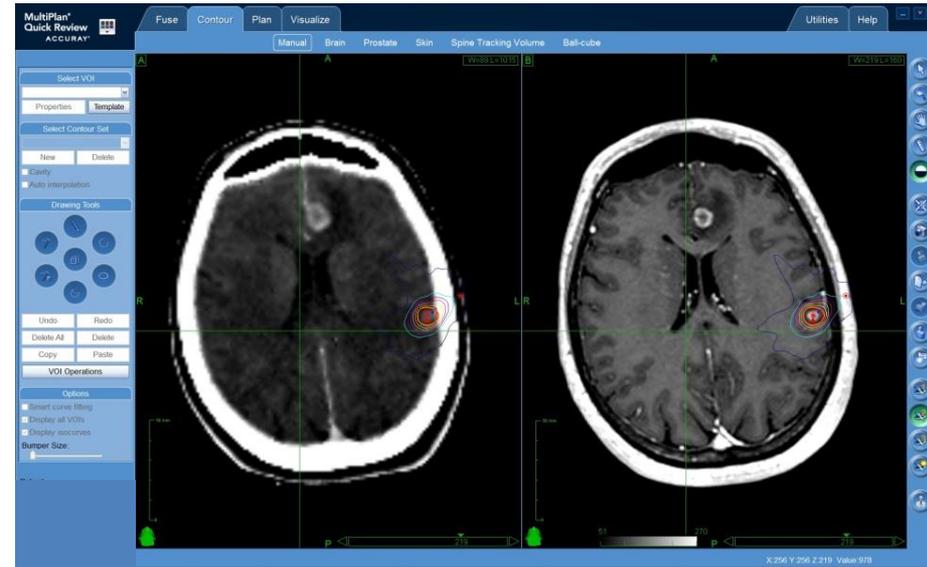


9/05/2014 Eseguo trattamento radiochirurgico a livello della lesione **fronto-parietale sinistra**. È stata erogata una dose totale di 24 Gy all'isodose dell'80% in singola seduta.

12/05/2014 Eseguo trattamento radiochirurgico a livello della lesione **cortico-sottocorticale destra**. È stata erogata una dose totale di 24 Gy all'isodose dell'80% in singola seduta.

13/05/2014 Eseguo trattamento radiochirurgico a livello della lesione **fronto-basale sinistra**. È stata erogata una dose totale di 18 Gy all'isodose dell'80% in singola seduta.

KPS:100. Paziente in buone condizioni generali, ha ben tollerato il trattamento radiante.



18/7/14 RM encefalo con mdc: *Riduzione dimensionale (7 vs 12 mm) della lesione in sede frontale parasagittale corticale sinistra. Assente edema perilesionale. Non evidenti ulteriori aree di patologico enhancement*
25/7/2014 PET 18FDG-TC TB con mdc *appaiono stabili le multiple zollette di addensamento parenchimale evidenziate al lobo superiore destro; appaiono ridotte quelle evidenziate al lobo inferiore destro ed appare anche ulteriormente ridotta l'area consolidativa con contestuale broncogramma aereo evidenziata in sede ipoperilare destra...PET accumulo lobo superiore destro (1.6) di entità ridotta rispetto al precedente del 9/4/14*

Sintomi: Riferita dispnea da sforzo. Assenza di tosse. Assenza di disturbi neurocognitivi. Saltuaria cefalea responsiva a FANS

05/01/2015 PET 18FDG-TC TB con mdc *Torace: stabili le aree al lobo inf dx di 35 mm e ilo perilare dx.*

PD encefalica

19/01/2015 RM Encefalo con mdc: *a destra grossolana(15x14x22mm) lesione secondaria a margini polilobulati, con anomala e disomogenea impregnazione contrastografica periferica, non rilevabile al precedente esame, si apprezza in sede frontale destra ove si associa vasto edema perilesionale con compressione sul corno frontale e sugli aspetti anteriori della cella media ventricolare e spianamento dei solchi liquorali corrispondenti. In sede vermiana posteriore, lesione secondaria (16.5x13 mm) con anomala impregnazione contrastografica periferica e lieve edema perileisonale, anche questa non presente al precedente esame. Sostanzialmente stabile (7mm) la lesione cortico- sottocorticale frontale parasagittale sin.*

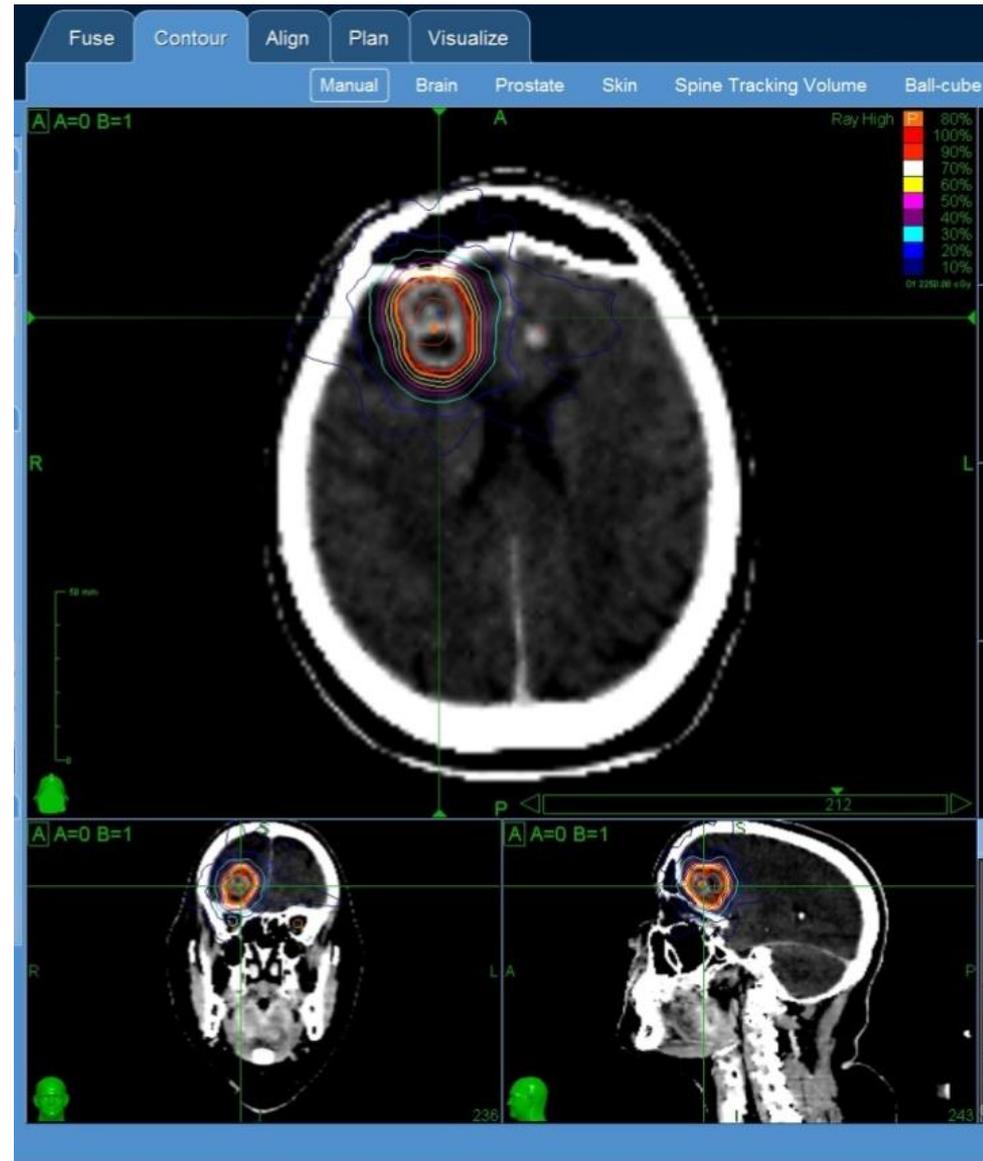
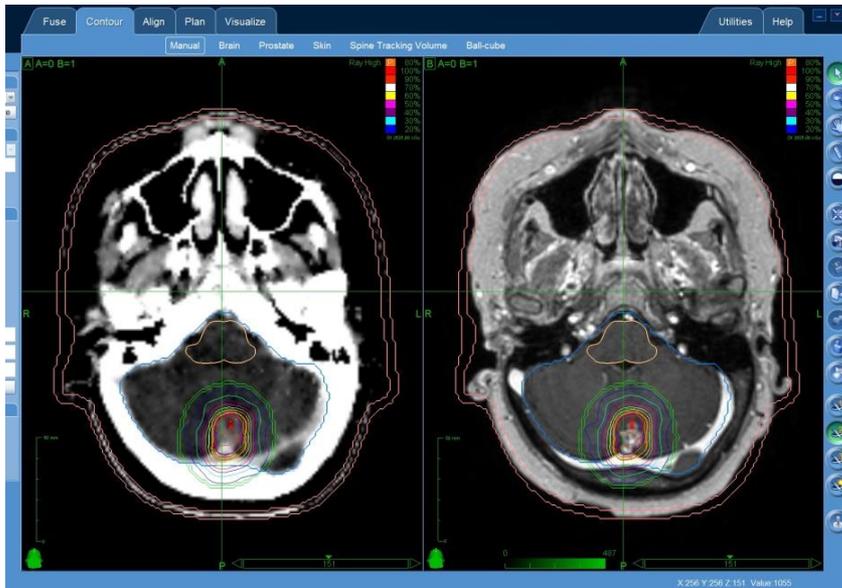


Febbraio 2015

SRS su lesione in sede **frontale destra**:
18 Gy in seduta unica

SRS su lesione in sede **vermiana**:
21 Gy die in seduta unica

Trattamento ben tollerato
Assenza di sintomi neurologici.



Marzo 2015 inizia trattamento con temozolomide interrotto per tossicità epatica.
Riferisce cefalea giornaliera

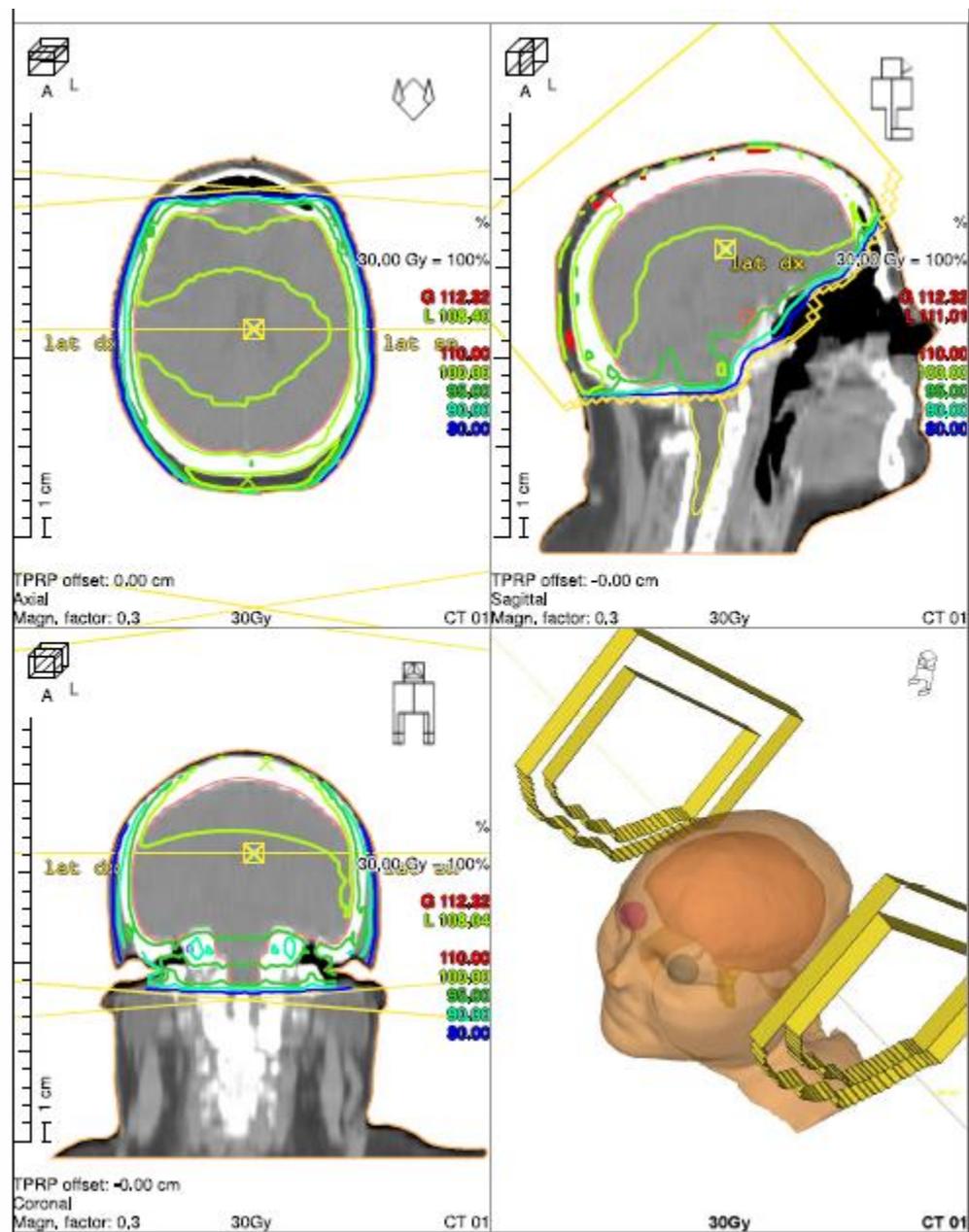
07/04/2015 - 25/05/2015 RMN encefalo con e senza mdc – perfusione cerebrale. Confrontato con il precedente esame RM del 07/04/15 il reperto mostra un **aumento di dimensione** delle lesioni di natura secondaria descritte e localizzate precisamente:

- A sede frontale destra (29x30mm vs 15x14mm)
- a sede frontale sinistra (19x16mm vs 12mm)
- A sede vermiana posteriore (12 mm vs 9 mm)

Tutte mostrano disomogenea impregnazione dopo mdc ev per aumento della componente necrotica centrale, con aumento dell'alterazione di segnale circostante, specie a sede frontale destra, da riferire in parte ad edema che determina lieve (circa 2,5mm) shift verso sinistra delle strutture della linea mediana. Alla **PERFUSIONE** in più punti a livello della **lesione frontale destra** che mostra perifericamente valori espressione di **radionecrosi**, mentre centralmente, in corrispondenza dei noduli solidi i valori di CBV (volume ematico cerebrale) sono elevati=6.07, espressione di **neoangiogenesi tumorale**. A livello delle altre due lesioni valori espressione di radionecrosi

Trattamento radiante con finalità palliativa effettuato dal 22/06/15 al 03/07/15:

Dopo centraggio TC ed elaborazione computerizzata 3D del piano di cura è stata effettuata RT panencefalica (Dtot 30 Gy, 3 Gy/die) mediante due campi contrapposti di fotoni X da 6MV.



03/08/15 TC collo-torace-addome e pelvi senza e con mdc si confermano le aree consolidative evidenziate al lobo inferiore destro anterobasale di circa 32mm vs 35mm e l'area consolidativa con contestuale broncogramma aereo evidenziata in sede ipo/perilare destra, estesa anche in sede basale omolaterale; **stabili** le multiple zollette di addensamento parenchimale evidenziate al lobo superiore destro.

28/08/15 RM encefalo con mdc: Più ampi fenomeni di necrosi centro tumorale a carico delle due più grosse lesioni eteroplastiche frontali e parasagittali sia a livello della piccola lesione cerebellare paravermiana. **Riduzione della reazione edemigena con netta regressione dei fenomeni compressivi sui corni frontali laterali e parziale riespansione dei solchi e delle convessità corrispondenti.**

23/12/2015 RMN encefalo con e senza mdc – perfusione cerebrale. Confrontato con il precedente esame RM del 28/08/15 il reperto mostra un **aumento di dimensione** delle lesioni di natura secondaria descritte e localizzate precisamente:

- A sede frontale destra (44x32 mm) con impronta sul corno anteriore del ventricolo omolaterale
- a sede frontale sinistra (28x23mm)
- A sede vermiana posteriore (24 mm)

Tutte mostrano disomogenea impregnazione dopo mdc ev per aumento della componente necrotica centrale, con aumento dell'alterazione di segnale circostante, specie a sede frontale destra, da riferire in parte ad edema che determina lieve (circa 3,5mm) shift verso sinistra delle strutture della linea mediana.

Alla **PERFUSIONE** in più punti a livello delle lesioni descritte che mostra sia valori bassi di CBV, espressione di necrosi che in alcuni punti, specie a livello della **lesione frontale destra**, valori ai limiti alti di CBV espressione di iniziale neoangiogenesi tumorale.

Sintomi: ottundimento del sensorio, in terapia cortisonica cronica

29/12/2015 ultimo follow up



3.1. Triple-negative breast cancer (TNBC)

TNBC has a particular propensity to metastasize to the brain [3,8,9]. The interval from early-stage disease to BM diagnosis is short, and de novo brain disease is more common than for the other phenotypes. BM from triple-negative BC typically occur in the setting of chemoresistance so the effect of further systemic therapy on extracranial disease (ECD) is often poor or of short duration [10]. It is common for patients to succumb quickly to progressive ECD, early recurrence of BM after radiation therapy, or both. The median survival of all comers with TNBC BM is approximately 6 months, 3–4 months for poor PS and around 9 months for good PS patients. In recent series median survival is as high as 12 months for the best PS patients [4,5,11]. New drugs, such the Poly ADP Ribose Polymerase inhibitors (PARPi) yet to alter this devastating pattern in a meaningful way [11–14].

Gen 2008 diagnosi

Mar 2012 PD polmonare → CT → Ago 2013 SRT (2 les. SD)

Apr 2014 PD encefalica → SRS (2/3 les in RC)

Feb 2015 PD encefalica → SRS

Mag 2015 PD encefalo → WBRT

29/12/2015 ultimo follow-up

OS 8 anni

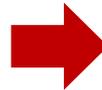
Sopravvivenza dalla PD polmonare 33 mesi

Sopravvivenza dalla PD encefalica 20 mesi

Table 1a

Prognosis scores indicated by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Breast Cancer Graded Prognostic Analysis and the MD Anderson Cancer Centre (MDACC) modification*.

| | Score | | | | |
|--|-------|---------|---------|--------|--------|
| | 0 | 0.5 | 1.0 | 1.5 | 2.0 |
| RTOG Breast Graded Prognostic Assessment | | | | | |
| KPS | <50 | 60 | 70–80 | 90–100 | – |
| Phenotype | TNBC | – | HR + BC | HER2HN | HER2HP |
| Age (years) | ≥60 | <60 | – | – | – |
| MDACC revalidation of RTOG Graded Prognostic Analysis | | | | | |
| KPS | ≤50 | 60 | 70–80 | 90–100 | – |
| Phenotype | TNBC | HR + BC | HER2HN | HER2HP | – |
| Age (years) | >50 | ≤50 | – | – | – |
| Number | >3 | 1–3 | – | – | – |



| RTOG score | Overall survival (months) |
|------------|---------------------------|
| 0–1.0 | 3.4 |
| 1.5–2.0 | 7.7 |
| 2.5–3.0 | 15.1 |
| 3.5–4.0 | 25.3 |

| MDACC score | Overall survival (months) |
|-------------|---------------------------|
| 0–1.0 | 2.6 |
| 1.5–2.0 | 9.2 |
| 2.5–3.0 | 29.9 |
| 3.5–4.0 | 28.8 |



*Ci sono due modi per vivere la vita.
Uno è pensare che niente sia un miracolo,
l'altro è pensare che ogni cosa lo sia.*
- A. Einstein -



VI ZOOM Journal Club 2016

