



Trattamenti del carcinoma mammario metastatico

Trattamenti standard, trattamenti locoregionali chirurgici e non chirurgici e terapie complementari non consolidate

Corso di EBM e BIOETICA
Gruppo 3

Prof. Maria Piera Mano
Dott. Massimiliano Bortolini

CASO CLINICO

Donna di 80aa sottoposta nel 1994 a trattamento chirurgico e radioterapico per **carcinoma mammario** (QuA RT sinistra): lesione neoplastica pT2, pN2 (6/24).

Terapia adiuvante polichemioterapica CMF 1:21, 8 cicli con seguente terapia ormonale per 6 anni associato a trattamento radioterapico con somministrazione di 50 Gy complessivi.

Nel 2008 **all'EO della mammella** si rileva la presenza di lesioni cutanee non meglio specificate.

In follow up si rileva una progressione della malattia estesa anche in sede linfonodale e cutanea.

Controllo nel 2017: alla MX presenza di 3 lesioni limitrofe di 10, 20 e 27 mm con interessamento linfonodale omolaterale (1 linfonodo di 15 mm). Successivamente si osserva ulcerazione della lesione. Viene **indicata restrizione calorica e attività fisica**. Si programma **intervento chirurgico**.

Alla TC si rileva una lesione di 50x30 mm indissociabile dai muscoli pettorali, interessamento del cavo ascellare destro con linfadenopatia. **In ambito polmonare si rileva nodulo parenchimale** di 7 mm nel segmento anteriore del lobo superiore sinistro.

QUESITI CLINICI

- 1. Quali sono i trattamenti standard delle metastasi più frequenti?**
 - Terapia sistemica e loco-regionale
- 2. Quali metastasi e quando si possono trattare chirurgicamente?
Quali sono i problemi nella chirurgia delle metastasi?**
 - Organi interessati e timeline, pro e contro
- 3. Terapie complementari non consolidate?**
 - Utilità, tempistica e razionale



TERAPIE SISTEMICHE E LOCOREGIONALI STANDARD DEL CARCINOMA METASTATICO DELLA MAMMELLA

SOTTOGRUPPO 1

- Lorenzo Costamagna
- Samuele Costelli
- Enrico Crapanzano
- Pierfrancesco Curcio
- Marika D'Onofrio
- Clarissa Davito-Marin
- Marco De Benedetti
- Nicola De Stefano
- Edoardo Della Sala
- Monica Demichelis
- Eleonora Dho
- Francesca Di Pede
- Andrea Di Stefano
- Valentina Dodaro

CARCINOMA DELLA MAMMELLA

EPIDEMIOLOGIA

- Patologia neoplastica più frequente nel sesso femminile.
- Incidenza annua a livello mondiale di 1,7 mln.
- In Italia, nel 2017 previsti circa 50.500 nuovi casi di carcinomi della mammella femminile [*dati AIRTUM*].
- Nel 2014, in Italia, prima causa di morte per tumore nelle donne, con 12.201 decessi [*dati ISTAT*].

STADIAZIONE

Stadio I	T_{is}, N_0, M_0			
Stadio II	T_1, N_0, M_0			
Stadio IIA	T_0, N_1, M_0	T_1, N_1, M_0	T_2, N_0, M_0	
Stadio IIB	T_2, N_1, M_0	T_3, N_0, M_0		
Stadio IIIA	T_0, N_2, M_0	T_1, N_2, M_0	T_2, N_2, M_0	$T_3, N_1/N_2, M_0$
Stadio IIIB	$T_3, N_1/N_2, M_0$	T_4, N_2, M_0	T_4, N_3, M_0	
Stadio IIIC	ogni T, N_3, M_0			
Stadio IV	ogni $T, \text{ogni } N, M_1$			

TERAPIA SISTEMICA



ISTOTIPI

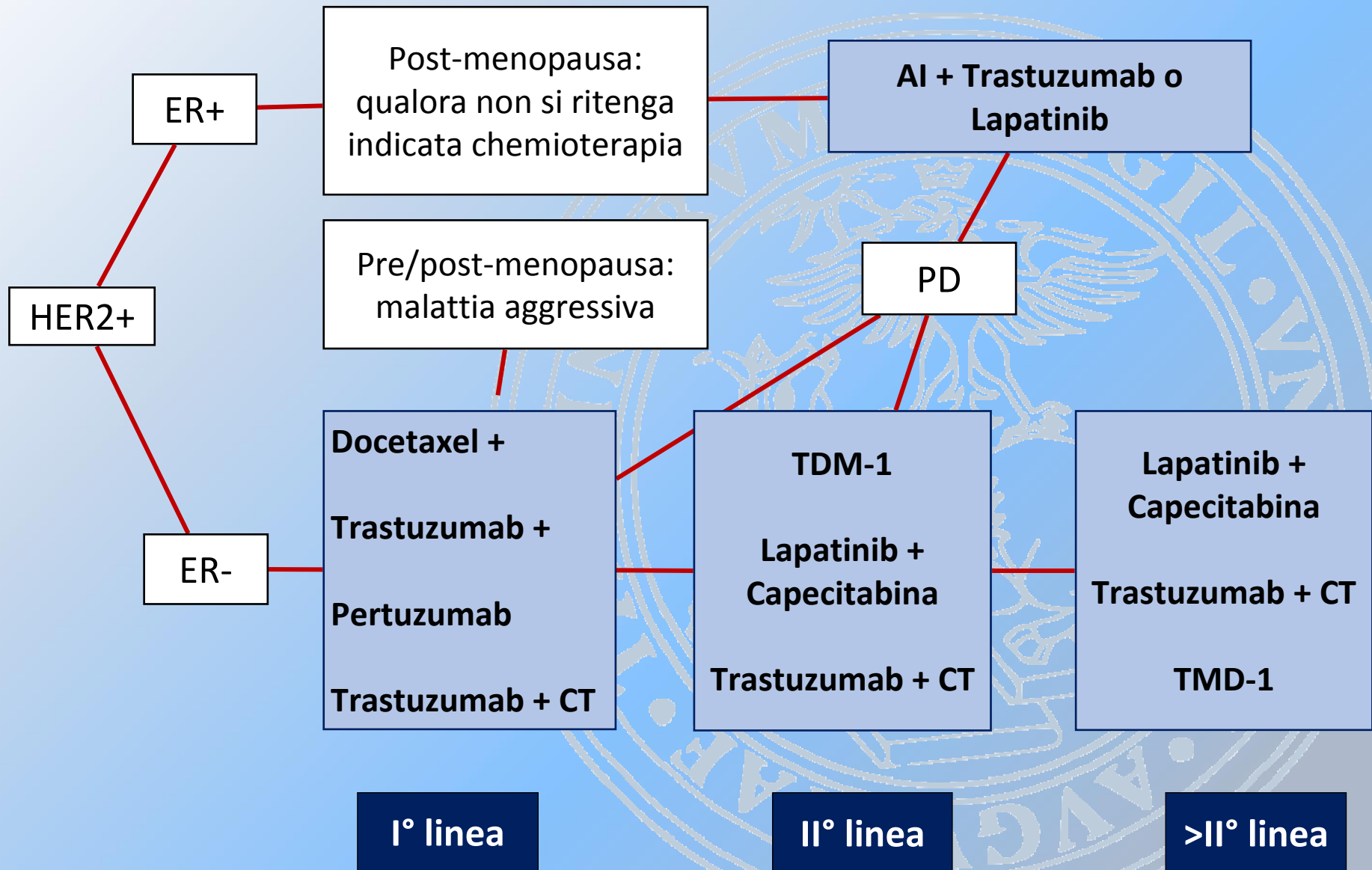
Sottogruppi	ER/PgR	HER2	Ki67
Luminale A	P	N	-
Luminale B (HER2 -)	P	N	+
Luminale B (HER2 +)	P	P	+ o -
HER2-positivi (non luminali)	N	P	+ o -
Triplo negativi	N	N	+ o -

TUMORI CON RECETTORI ORMONALI POSITIVI HER2-

In assenza di crisi viscerale, l'ormonoterapia deve essere considerata la prima opzione di trattamento (stessa sopravvivenza della chemioterapia, ma con minori effetti collaterali) che si prosegue finché il tumore è considerato ormonosensibile.

- Pazienti in pre-menopausa → nelle tre linee si prediligono Tamoxifene + LH-RH analoghi
- Pazienti in post-menopausa → in due linee si predilige il Fulvestrant

TUMORI CON HER2+



TUMORI TRIPLO NEGATIVI

Dal momento che non vi è né espressione di HER2 né di recettori ormonali, la chemioterapia rimane l'unica opzione di trattamento, eventualmente in associazione ad agenti biologici (antiangiogenetici, ad esempio Bevacizumab).

- La polichemioterapia è generalmente più attiva della monochemioterapia, ma comporta una maggiore tossicità, riducibile con un approccio sequenziale.
- La monochemioterapia trova indicazione nelle pazienti anziane e con performance status ridotto.

METODI DI RICERCA

DEFINIZIONE DEL PROBLEMA:

P (Patient): Breast neoplasm

I (Intervention): Chemotherapy, Endocrine therapy

C (Comparison):

O (Outcome): Overall survival, Progression-free survival (PFS)

DATABASE: PubMed

FILTRI E STRINGHE:

("Breast Neoplasms"[Mesh]) AND ((chemotherapy) OR endocrine therapy)

Filtri applicati: *Clinical Trial, Phase III; from 01/01/2010 to 31/12/2018.*

VALUTAZIONE ARTICOLI: Tutti gli articoli sono stati valutati secondo il metodo CONSORT STATEMENT

ARTICOLI ANALIZZATI

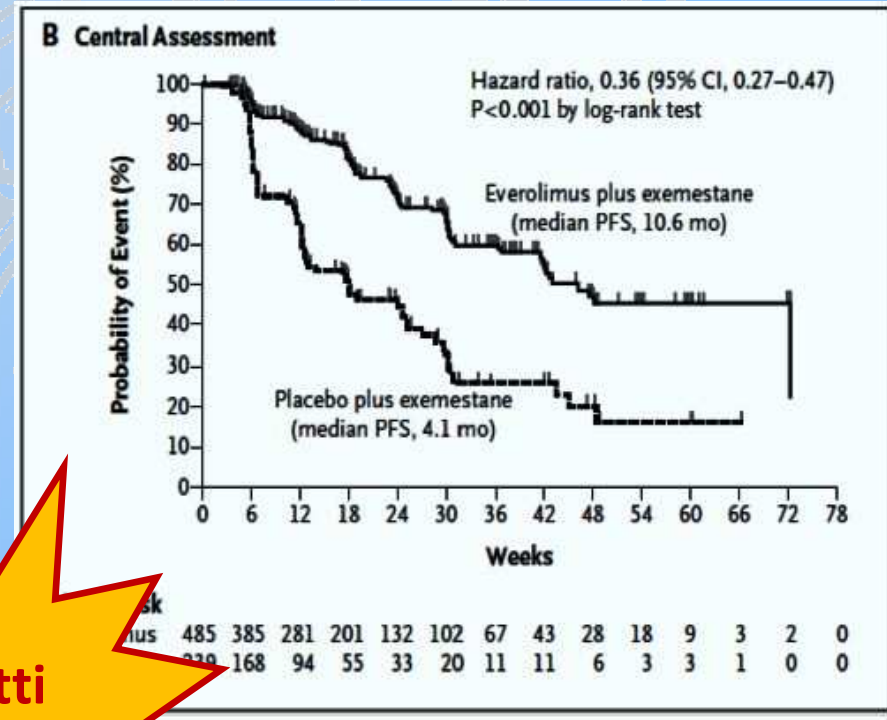
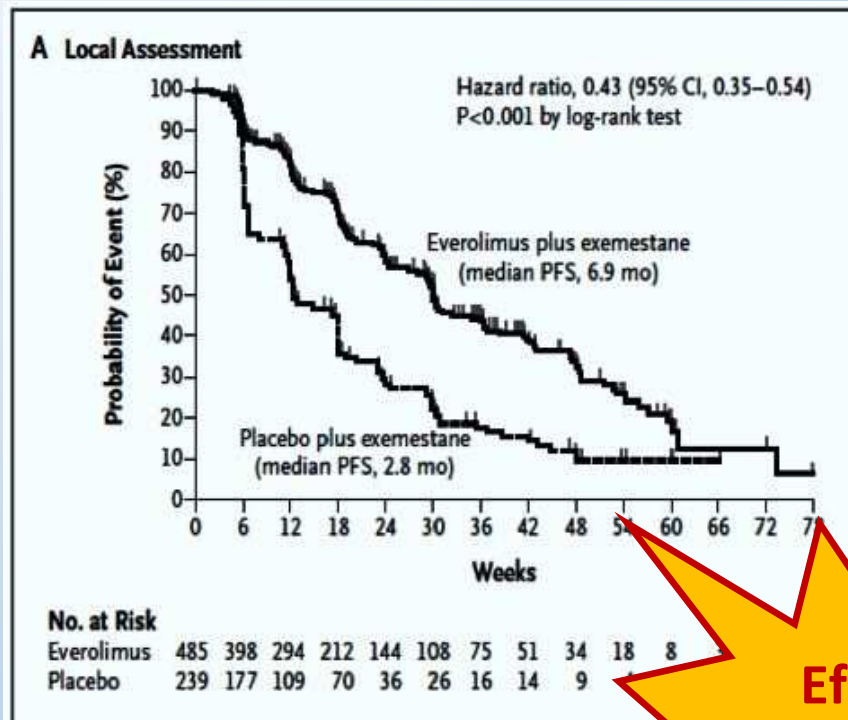
1. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer

INTRODUZIONE: Problema dell'ormono-resistenza → alterazione della via di segnale PI3K (fosfatidilinositolo-3-chinasi) – mTOR (mammalian target of rapamycin). Everolimus inibisce mTOR → possibile beneficio della sua aggiunta alla terapia ormonale.

OBIETTIVO: Valutare sicurezza ed efficacia in associazione all'exemestane in pazienti refrattarie agli inibitori dell'aromatasi non steroidei.

METODI: Studio di fase 3, randomizzato, coinvolti 189 centri in 24 Paesi (tot 724 pazienti).
Due gruppi: 1). Exemestane ed Everolimus
2). Exemestane e placebo.

RISULTATI:



**Effetti
Collaterali**

ARTICOLI ANALIZZATI

2. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial

OBIETTIVO DELLO STUDIO: dimostrare un miglioramento della PFS (progression-free survival) grazie all'utilizzo di fulvestrant + palbociclib.

METODI DELLO STUDIO: trial di fase III, prospettico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, effettuato in 144 centri di 17 Paesi (multicentrico).

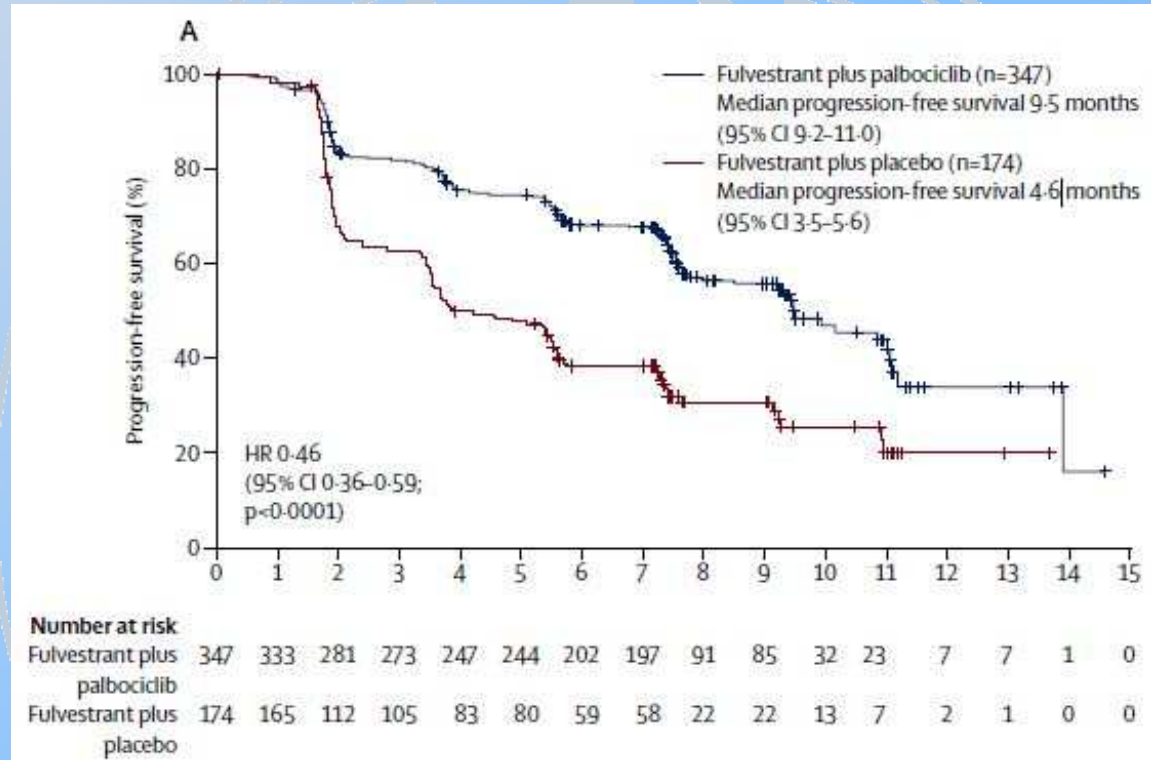
Due gruppi:

- Fulvestrant + Palbociclib
- Fulvestrant + placebo

Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy

RISULTATI:

→ Fulvestrant-palbociclib è associato a un significativo miglioramento di PFS → opzione terapeutica per il trattamento di pazienti con carcinoma della mammella metastatico, ER e/o PR +, HER2 -, con progressione di malattia nonostante precedente terapia ormonale.

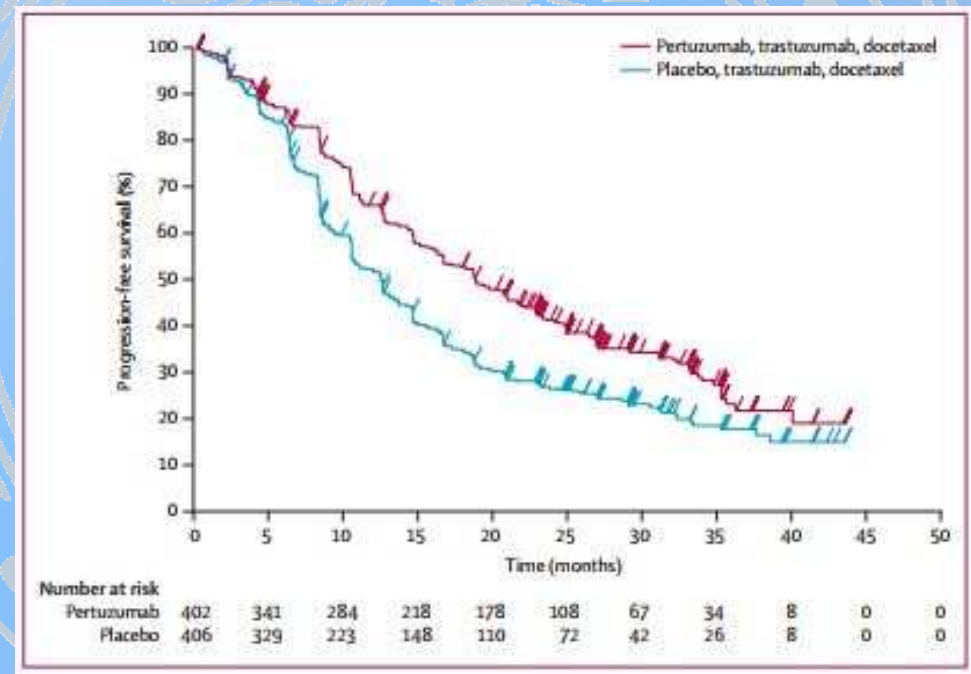


3. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study

OBIETTIVO: confrontare l'azione di Trastuzumab, Docetaxel e Pertuzumab VS Trastuzumab, Docetaxel e Placebo, nei confronti di carcinomi mammari HER2+ in stadio avanzato, non precedentemente trattati per la loro disseminazione metastatica.

METODI: trial clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in fase 3.

RISULTATI:



METASTASI OSSEE



EPIDEMIOLOGIA:

- Primo sito di metastasi a distanza nel 20-30% dei casi
- Interessa fino all'80% delle pazienti decedute per carcinoma della mammella

DIAGNOSI:

- Risonanza magnetica con mezzo di contrasto del midollo spinale, in presenza di sintomi da compressione o dolore del rachide
- Scintigrafia o PET/TC con fluoruro di sodio
- PET/TC con FDG (opzionale, qualora le indagini strumentali precedenti dovessero risultare equivoche)
- Radiografia delle ossa sintomatiche, delle ossa lunghe e sottoposte a carico, che mostrano anomalie alla scintigrafia

PROGNOSI:

Migliore rispetto ad altre sedi metastatiche.

OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO STANDARD

1. Prevenzione eventi scheletrici avversi → bifosfonati (acido zoledronico, pamidronato, ibandronato)

→ denosumab

2. Trattamento degli eventi scheletrici avversi → radioterapia

METODI DI RICERCA

DEFINIZIONE DEL PROBLEMA:

P (Patient): breast cancer, bone metastases

I (Intervention): bone-targeted agents, radiotherapy

C (Comparison):

O (Outcome): quality of life

DATABASE: PubMed

STRINGHE E FILTRI:

(("breast neoplasms" OR "breast neoplasm" OR "breast cancer" OR "breast cancers" OR "breast tumour" OR "breast tumours")) AND ("bone metastasis" OR "bone metastases" OR "skeletal metastasis" OR "skeletal metastases")

Filtri utilizzati: *Clinical Trial, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews, 10 years, Humans*

VALUTAZIONE ARTICOLI: Tutti gli articoli sono stati valutati secondo il metodo CONSORT STATEMENT

ARTICOLI ANALIZZATI

1) *Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial*

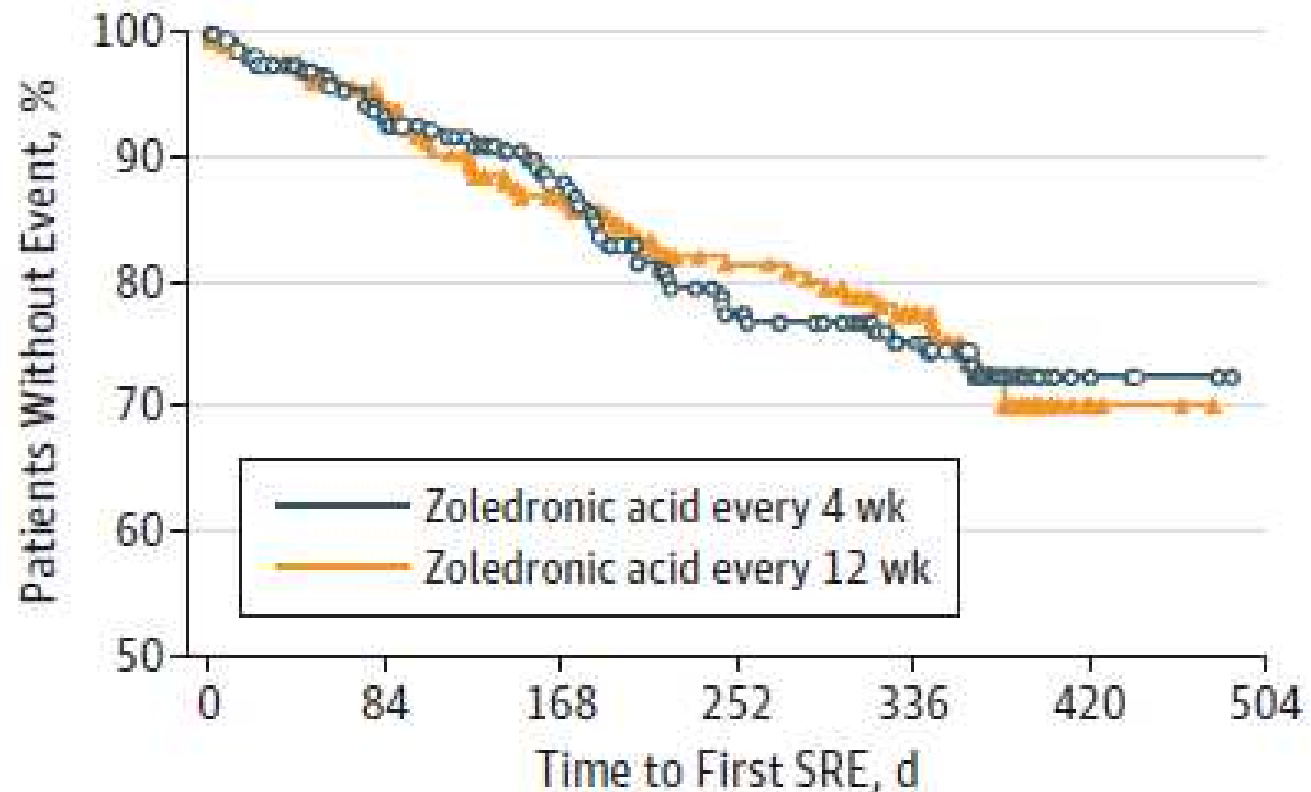
TIPO DI STUDIO: studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, di fase 3

METODO:

- 416 donne affette da carcinoma della mammella con metastasi ossee con ECOG minore o uguale a 2 e aspettativa di vita maggiore di 1 anno, precedentemente trattate con 9 dosi o più di acido zoledronico e/o pamidronato disodico nei primi 10-15 mesi di terapia
- Acido zoledronico 4 mg e.v. ogni 4 settimane vs 12 settimane per 1 anno

Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial

RISULTATI: 22 vs 23,2%



No. at risk: No. of events

Every 4 wk regimen	200:0	174:13	142:22	112:38	92:41	4:44	0:44
Every 12 wk regimen	203:0	180:11	154:25	128:34	109:40	3:47	0:47

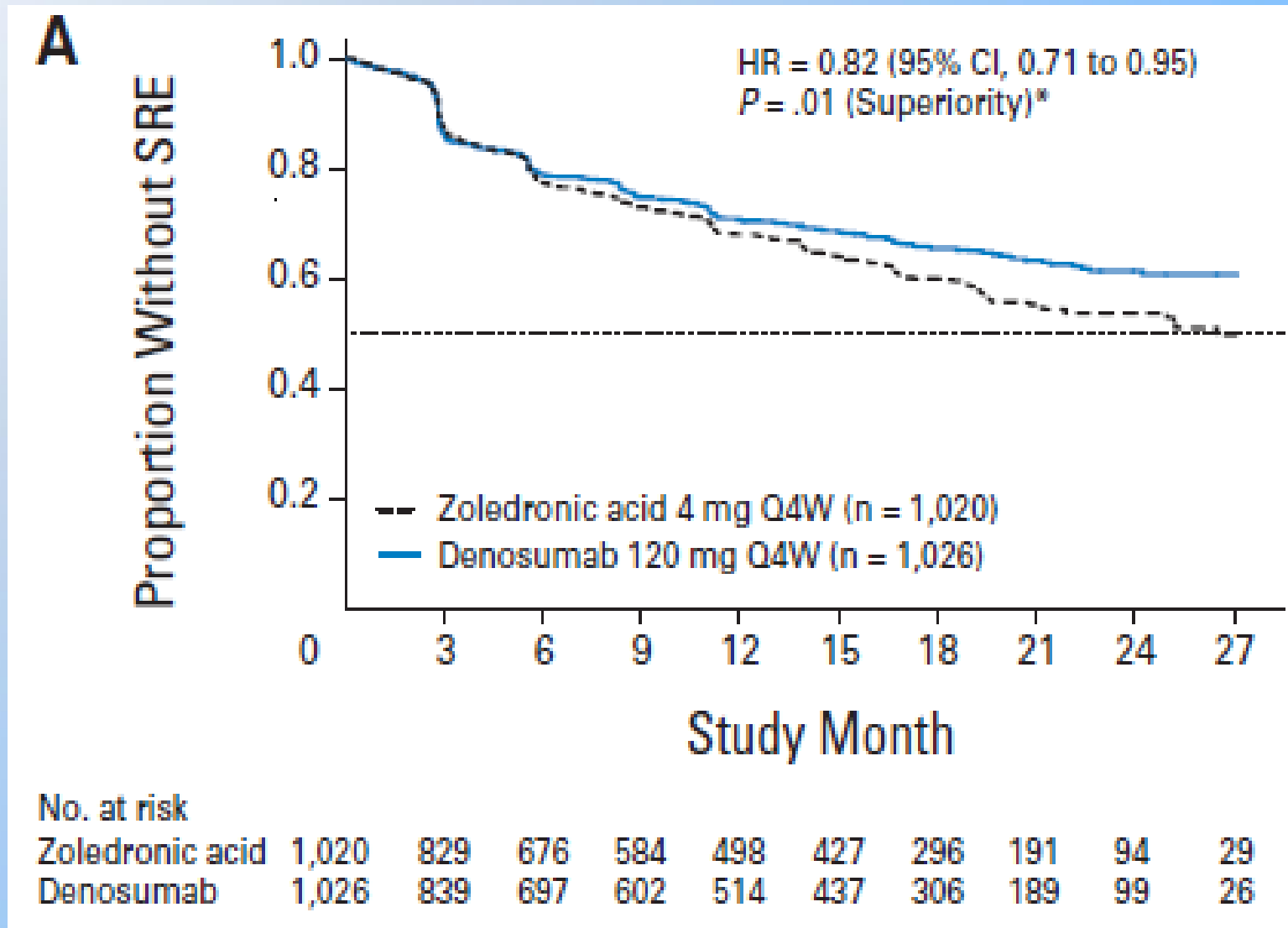
2) Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study

TIPO DI STUDIO: trial randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, in double-dummy

METODO:

- 2049 pazienti: di età superiore o uguale a 18 anni, adenocarcinoma della mammella confermato istologicamente o citologicamente, evidenza di almeno una metastasi ossea, adeguata funzionalità d'organo, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) con valore 0,1 o 2.
- 120 mg denosumab per via sottocutanea e placebo ev vs 4mg acido zoledronico ev e placebo per via sottocutanea ogni 4 settimane

Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A



RISULTATI:

- Posticipazione SRE superiore del 18%
- Riduzione del rischio di sviluppo di SRE del 23%
- Sopravvivenza e progressione di malattia simile.

Denosumab migliore dell'ac. Zoledronico

3) Effect of Radiotherapy on Painful Bone Metastases. A Secondary Analysis of the NCIC Clinical Trials Group Symptom Control Trial SC.23

TIPO DI STUDIO: analisi secondaria dello studio NCIC Clinical Trials Group Symptom Control Trial SC.23, un trial clinico randomizzato, a doppio cieco, di fase 3

METODO:

- 298 pazienti (32 e 94 anni), provenienti da 23 centri Canadesi, reclutati dal 30 maggio 2011 all' 11 Dicembre 2014 e controllati fino al giorno 42.
- Radiotrattamento con una singola dose da 8 Gy
- QOL giorno 10 e giorno 42 valutati con due questionari QLQ-BM22 e QLQ-C15-PAL

RISULTATI: 122 (40.9 %) hanno risposto positivamente alla terapia a distanza di 10 giorni dal trattamento, mentre 116 pazienti (38.9 %) dopo 42 giorni → Riduzione del dolore

METASTASI EPATICHE



LINEE GUIDA

- **Linee guida NCCN** → Trattamento sistemico specifico per istotipo tumorale (chemioterapia convenzionale, terapia endocrina o farmaci biologici).
- **Linee guida ESO-ESMO** → Possibilità di utilizzare trattamenti loco-regionali per fini palliativi in un gruppo di pazienti selezionati. Il trattamento di scelta è la terapia sistemica specifica per l'istotipo tumorale (chemioterapia convenzionale, terapia endocrina o farmaci biologici).
- **Linee guida AIOM** → Possibilità di utilizzare trattamenti loco-regionali per fini palliativi in un gruppo di pazienti selezionati. Il *gold standard* è rappresentato dal trattamento sistemico (chemioterapia convenzionale, terapia endocrina o farmaci biologici).

METODI DI RICERCA

DEFINIZIONE DEL PROBLEMA:

P (patient): soggetti con carcinoma mammario metastatico e interessamento epatico

I (intervention): trattamenti locali in associazione alla terapia sistemica

C (comparison): sola terapia sistemica

O (outcome): aumento della OS e DFS

DATABASE: PubMed

STRINGHE E FILTRI:

*breast cancer AND "liver metastases" AND therapy AND "last 5 years"[PDat]
AND Humans[Mesh]*

*breast cancer AND "liver metastases" AND ablation AND "last 5 years"[PDat]
AND Humans[Mesh]*

ARTICOLI ANALIZZATI

1. *Liver Metastases From Noncolorectal Malignancies* (*Neuroendocrine Tumor, Sarcoma, Melanoma, Breast*)

A. Chemoembolizzazione transarteriosa (TACE):

Tecnica di somministrazione di farmaci chemioterapici direttamente all'interno del tumore, mediante un catetere inserito nell'arteria nutritizia dello stesso.

Garantisce una concentrazione superiore del farmaco, che può rimanere a contatto con le cellule tumorali per un tempo maggiore.

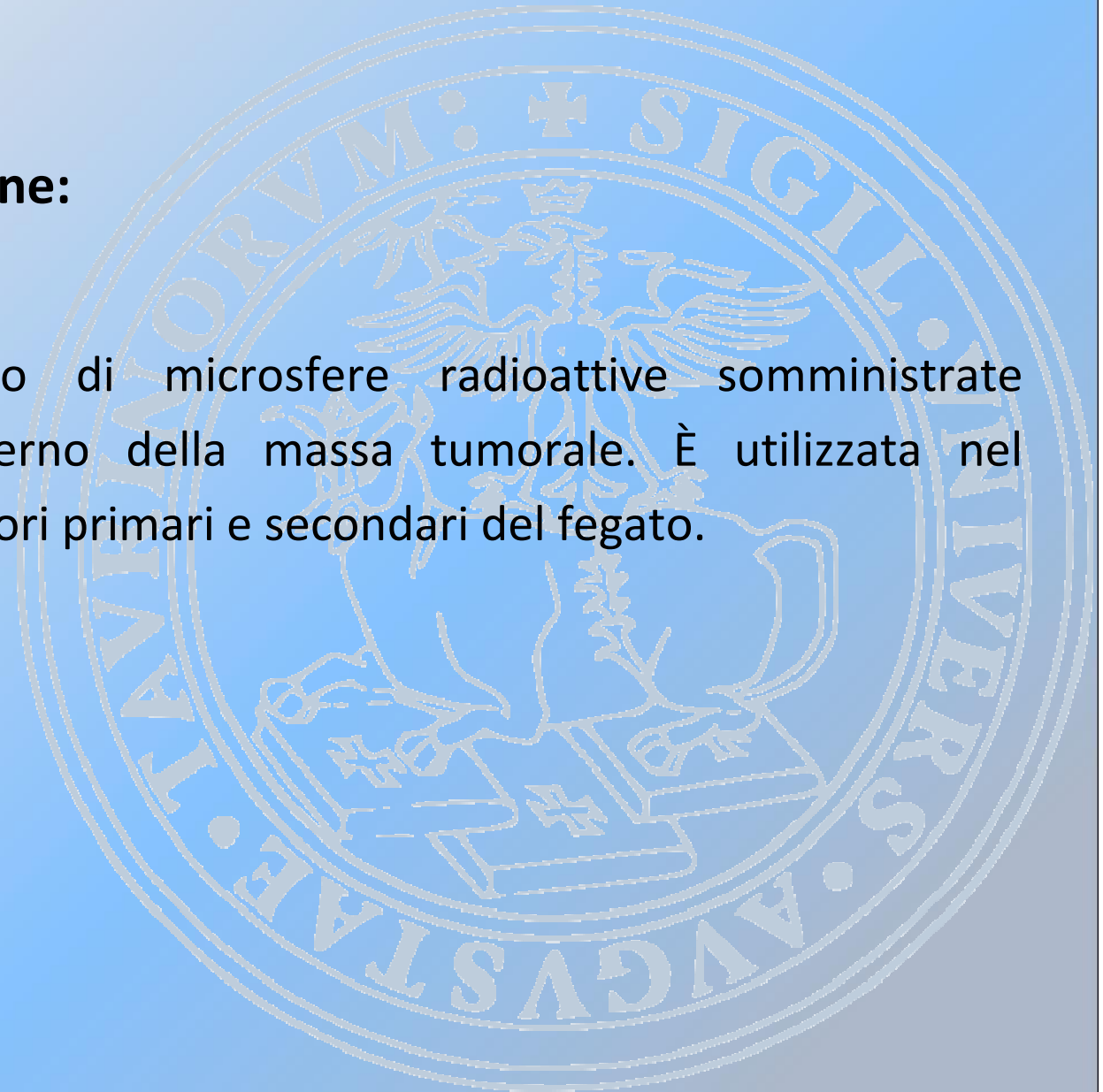
Liver Metastases From Noncolorectal Malignancies (Neuroendocrine Tumor, Sarcoma, Melanoma, Breast)

Autore	Sedi di metastasi	Trattamento (n° di pazienti)	OS (mesi)	DFS (mesi)	% risposta
Martin RC	Solo epatiche (43%) Fegato e polmone, ossa, cervello o pancreas (57%)	TACE - Doxorubicina (40)	47.0	17.0	7.5 (CR) 50.0 (PR) 35.5 (SD) 10.0 (PD)
Duan XF	Solo epatiche (100%)	TACE + SC - Fluorouracile/5-FUDR/cisplatino seguito da Doxorubicina (44) SC - Antracicline/Tassani/CMF (43)	40.8 25.8	NR NR	59.1 34.9
Li XP	Solo epatiche (60.4%) Fegato e ossa (39.6%)	TACE - Fludrouracile/5-FUDR/cisplatino seguito da Doxorubicina (28) SC - Antracicline (20)	28.0 18.0	NR NR	35.7 7.1
Vogl TJ	Solo epatiche (100%)	TACE A - Mitomicina C (53) TACE B - Mitomicina C + Gemcitabina (108)	45.1 26.3	5.9 10.7	NR NR

CMF – Ciclofosfamide, Metotrexate, Fluorouracile; CR – Risposta completa; PR - Risposta parziale; SD- Malattia stabile; PD – Malattia progressiva; NR – non riportato.

B. Radioembolizzazione:

Tecnica basata sull'uso di microsferi radioattive somministrate direttamente all'interno della massa tumorale. È utilizzata nel trattamento dei tumori primari e secondari del fegato.



Liver Metastases From Noncolorectal Malignancies (Neuroendocrine Tumor, Sarcoma, Breast)

Autore	Tipo di microsfere (radionuclide)	OS (mesi)	DFS (mesi)	% risposta
Bangash	Vetro (⁹⁰ Y)	NR	17.0	91.0 39.0 (CR) 52.0 (PR) 9.0 (SD)
Cianni R	Resina (⁹⁰ Y) <u>Gruppo 1</u> : ECOG 0, no mts. extraepatiche	14.3	NR	100.0 0.0 (CR) 54.0 (PR) 46.0 (SD)
	Resina (⁹⁰ Y) <u>Gruppo 2</u> : ECOG 1-2, mts. extraepatiche presenti	8.2	NR	30.0 0.0 (CR) 50.0 (PR) 20.0 (SD)
Jacobs TF	Resina (⁹⁰ Y)	9.6		96.0 0.0 (CR) 51.0 (PR) 35.0 (SD)
Saxena A	Resina (⁹⁰ Y)	13.6	11.0	71.0 5.0 (CR) 26.0 (PR) 29.0 (SD)

C. Ablazione con radiofrequenze:

Pratica che sfrutta correnti sinusoidali (400-500Hz) per riscaldare selettivamente il tessuto tumorale, determinando coagulazione, lisi degli enzimi citosolici e mitocondriali e danno ai complessi DNA-istone a livello della lesione. La corrente viene somministrata per via transcutanea attraverso un elettrodo.

Autore	Dimensione metastasi (cm)	OS (mesi)	Fattori prognostici identificati
Livraghi T	1.9	NR	Dimensione lesione/i metastatiche
Lawes D	3	42% (2.5-year follow up)	NR
Gunabushanam G	1.9	64% (1-year follow up)	NR
Sofocleous CT	NR	60	NR
Meloni MF	2.5	29.9 (9.9 - 64.9)	Dimensione lesione/i metastatiche
Jakobs TF	2.1	58.6	Presenza di metastasi extraepatiche
Barral M	NR	NR	Dimensione lesione/i metastatiche Istotipo tumorale

2. Local Ablation for Solid Tumor Liver Metastases: Techniques and Treatment Efficacy

Titolo	A comparison of laparoscopic radiofrequency ablation versus systemic therapy alone in the treatment of breast cancer metastasis to the liver	
Autore	Tasci Y	
Anno	2013	
Tipo di studio	Studio retrospettivo	
Periodo dello studio	1996-2011	
Trattamento	RFA + Terapia sistemica	Terapia sistemica
N° di pazienti	24	32
Età media	50 (31-65)	50 (28-73)
OS (mesi)	47	9
5-year survival	29%	0%

3) Locally ablative treatment of breast cancer liver metastases: identification of factors influencing survival (the Mammary Cancer Microtherapy and Interventional Approaches (MAMMA MIA) study)

METODI: Studio retrospettivo di 59 pazienti sottoposti ad ablazione con radiofrequenza (RFA), brachiterapia (BT) e radioembolizzazione (RE) tra gennaio 2006 e dicembre 2010.

RISULTATI:

	months (median)		95 % CI	p-value	
Follow-up	16.14				
Overall survival					
from first diagnosis	127.9		87.1- 168.7		
from first diagnosis liver metastases	56.3		44.5 - 67.9		
from first interventional treatment	21.9		11.1 - 32.6		
Maximum diameter of liver metastases (\geq vs. $<$ 3.9 cm)	16.1	38.7	9.8 - 22.5	19.6 - 57.8	0.001
Best response overall (OR, RECIST)					
OR (CR + PR) (n = 37) vs. PD + SD (n = 22)	36.6	10.2	26.4 - 46.7	6.1 - 14.3	< 0.001
Disease controlled during follow-up (yes/no) ^b	38.5	14.2	27.1 - 39.7	9.4 - 18.9	0.002

VALUTAZIONE ARTICOLO: È stato valutato con STROBE. Total score: 24/34 (71%)

Abbiamo considerato 4 tecniche differenti:

1. Chemioembolizzazione transarteriosa (TACE);
2. Radioembolizzazione (RE);
3. Ablazione con radiofrequenze (RFA);
4. Brachiterapia interstiziale (BT).



→ RE è indicata in caso di impossibilità ad eseguire la TACE

METASTASI POLMONARI



DIAGNOSI

- TC torace con mdc
- Toracentesi → se ha impatto significativo sulla gestione del paziente

TERAPIA

Linee guida 2016 ESO-ESMO → Trattamento sistemico associato a trattamento locale delle complicanze

Drenaggio se la sintomatologia clinica lo richiede

Steroidi e oppioidi nella gestione della dispnea

Laser o stent in caso di ostruzione

Linee guida AIRO → Terapie locali solo per un numero limitato di pazienti, con miglioramento della sopravvivenza e/o del controllo locale di malattia (Stereotactic Body Radiotherapy -SBRT- e chirurgia)

METODI DI RICERCA

DEFINIZIONE DEL PROBLEMA:

P (patient): (breast cancer OR breast neoplasm OR breast tumor) AND (lung metastasis OR lung metastases OR pulmonary metastases OR pulmonary metastasis)

I (intervention): Therapeutics

C (comparison):

O (outcome): Survival

DATABASE: PubMed

STRINGA:

(breast cancer OR breast neoplasm OR breast tumor) AND (lung metastasis OR lung metastases OR pulmonary metastases OR pulmonary metastasis) AND therapeutics AND survival

VALUTAZIONE ARTICOLI: Il primo articolo è stato valutato secondo la metodologia PRISMA; il secondo invece con STROBE.

ARTICOLI ANALIZZATI:

1) Stereotactic body radiotherapy for oligometastases

TIPO DI STUDIO: Revisione sistematica sul ruolo della radioterapia stereotassica per il trattamento della malattia oligometastatica

METODI:

stringhe di ricerca con combinazioni dei termini “oligometastases”, “stereotactic”, “radiotherapy”, “metastases”, “radiosurgery”, “SBRT”, and “SABR” usate su PubMed, EBSCOhost, and Web of Knowledge e review fra gli studi citati dagli articoli selezionati.

RISULTATI:

- La percentuale di controllo delle metastasi epatiche e polmonari trattate con radioterapia stereotassica è elevata (80% circa)
- La tossicità del trattamento è bassa
- La radioterapia stereotassica può essere considerata in pazienti con metastasi isolate, soprattutto se l'intervallo libero da malattia è maggiore di 6 mesi

2) Lung metastases treated with stereotactic body radiotherapy: the RSSearch patient registry's experience

TIPO DI STUDIO: studio a coorte storica

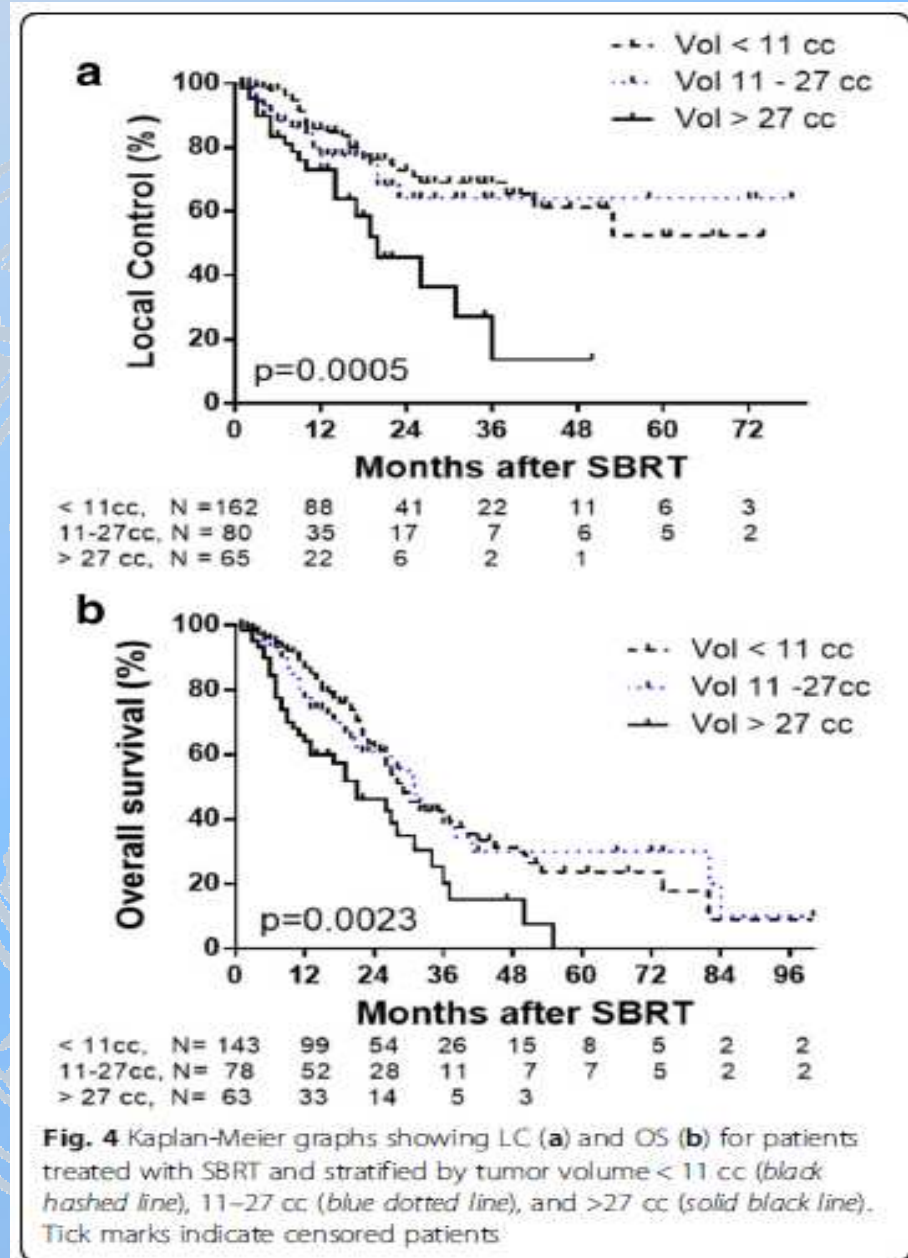
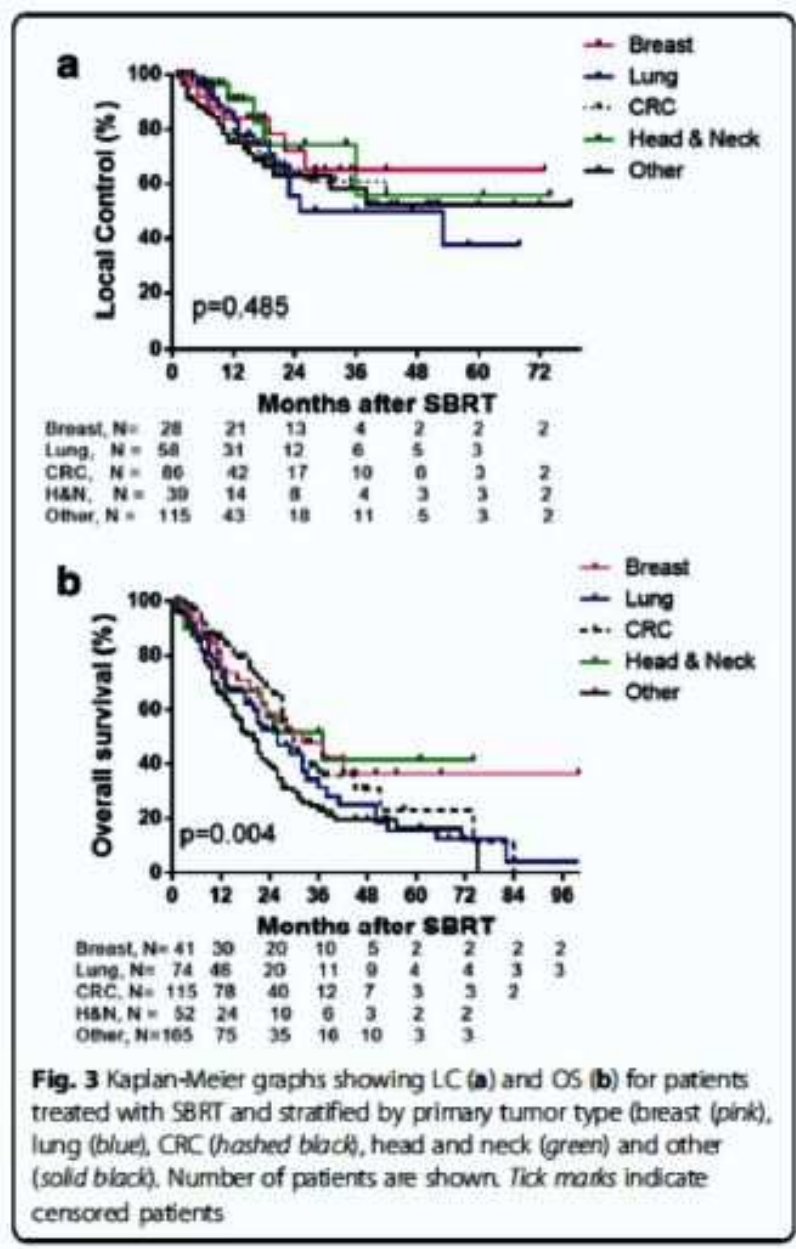
METODI:

- L'articolo presenta uno studio sui tumori che metastatizzano al polmone trattati con SBRT utilizzando il registro RSSearch
- Su 577 pazienti con informazioni disponibili sulle dosi e frazionamento della terapia, sono stati selezionati quelli che non hanno avuto precedente trattamento chirurgico, irradiazione o ablazione con radiofrequenze.
- Valutazione sopravvivenza mediana complessiva e controllo locale mediano come parametri principali per misura della validità della radioterapia stereotassica

RISULTATI:

- Controllo locale di metastasi polmonari da carcinoma mammario del 72,4% a 2 anni
- Se il tumore primitivo è quello mammario, la sopravvivenza mediana è di 32 mesi
- Tumori di grandezza minore e tipi tumorali primitivi (H&N/colon/mammella) sono associati con sopravvivenze prolungate.
- Alte dosi BED ($\geq 100\text{Gy}10$) e tumori di grandezza minore sono associati a controllo locale prolungato

Lung metastases treated with stereotactic body radiotherapy:
the RSSearch patient registry's experience



METASTASI CEREBRALI



LINEE GUIDA

- **Linee guida NCCN** → Il trattamento di scelta è rappresentato dal trattamento sistemico specifico per istotipo tumorale (chemioterapia convenzionale, terapia endocrina o farmaci biologici).
- **Linee guida AIOM** → Non si soffermano su una terapia loco-regionale specifica per il coinvolgimento cerebrale. Oltre alla chemioterapia, le alternative terapeutiche proposte sono:
 - Chirurgia: in caso di metastasi cerebrale singola.
 - Radioterapia: ruolo importante nella palliazione. In casi selezionati, (pazienti oligometastatiche o oligoricorrenti con localizzazioni non aggredibili chirurgicamente), ha un intento “radicale”.

- Linee guida ESO-ESMO

Titolo	LoE
Pazienti che presentino una o un numero limitato di metastasi cerebrali potenzialmente resecabili → trattati con chirurgia o radiochirurgia.	1B
La radioterapia panencefalica (Whole Brain Radiotherapy) potrebbe far seguito all'approccio chirurgico o radiochirurgico.	1B
In pazienti HER+ con metastasi cerebrali è necessario tenere conto della tossicità a lungo termine della WBRT → preferire terapie locali meno dannose (RT stereotassica), in caso di numero limitato di metastasi.	1C
In pazienti HER2+ con metastasi cerebrali e malattia extracranica stabile → non cambiare terapia sistemica.	1C
In pazienti con carcinoma HER2+ con recidiva all'encefalo come unico sito, non è noto se l'aggiunta di CT al trattamento locale modifichi il decorso della patologia. Si raccomanda di reimpostare la terapia anti-HER2 (trastuzumab), qualora sia stata interrotta.	1C

METODI DI RICERCA

DEFINIZIONE DEL PROBLEMA:

P (patient): Women, Breast Cancer, Brain Metastases

I (intervention): Radiotherapy

C (comparison): Radiosurgery, Chemotherapy, Surgery

O (outcome): Overall survival, Breast Cancer Specific Survival, Local Disease control

DATABASE: PubMed

STRINGHE E FILTRI:

((("Breast Neoplasms"[Mesh]) AND "Cranial Irradiation"[Mesh]))

Filtri utilizzati: *Publication Dates, 10 years*

VALUTAZIONE ARTICOLI: Tutti gli articoli sono stati valutati con il metodo PRISMA

ARTICOLI ANALIZZATI

1. Whole-brain radiation therapy in breast cancer patients with brain metastases

A. WBRT adiuvante la chirurgia: in caso di singola metastasi, la chirurgia combinata con WBRT postoperatoria, presenta una riduzione delle recidive a livello locale e una migliore qualità di vita.

Table 1 | Randomized phase III clinical trials of WBRT alone versus WBRT plus focal treatment

Study	Total number of patients/patients with breast cancer	Number of metastases	Focal treatment	Brain relapse (%)*, WBRT alone vs combined treatment	Median overall survival (months), WBRT alone vs combined treatment
Patchell et al. (1990) ⁷	48/3 (6.3%)	Single	Surgery	52 vs 20 ($P < 0.02$)	3.5 vs 9.2 ($P < 0.05$)
Noordijk et al. (1994) ⁸	63/12 (19%)	Single	Surgery	NA	6 vs 10 ($P < 0.05$)
Mintz et al. (1996) ⁹	84/8 (11.9%)	Single	Surgery	NA	6.3 vs 5.6 (NS)
Kondziolka et al. (1999) ⁴⁰	27/4 (14.8%)	2-4	SRS	100 vs 8 ($P < 0.02$)	7.5 vs 11 (NS)
Andrews et al. (2004) ⁴¹	333/34 (10.2%)	1-3	SRS	29 vs 18 ($P < 0.02$)	6.5 vs 5.7 (NS)
Chang et al. (2009) ¹⁸	58/8 (13.8%)	1-3	SRS	73 vs 27 ($P < 0.02$)	15.2 vs 5.7 ($P < 0.05$)
Chougule et al. (2000) ¹⁵	68/NA	1-3	Gamma Knife [®]	LR: 38 vs 9 New BM: 23 vs 19	9 vs 5 (NS)

*Including local tumor relapse. Abbreviations: BM, brain metastases; LR, local relapse; NA, not available; NS, not significant; SRS, stereotactic radiosurgery; WBRT, whole-brain radiation therapy.

Whole-brain radiation therapy in breast cancer patients
with brain metastases

- B. WBRT adiuvante la radiochirurgia:** Un RCT (Aoyama et al.) ha mostrato una riduzione significativa, a 12 mesi, delle recidive nel gruppo in cui la WBRT seguiva la radiochirurgia, rispetto alla sola radiochirurgia.
- C. WBRT come monoterapia:** Trattamento standard nelle pazienti con 4 o più metastasi cerebrali.

Criticità della WBRT:

- Outcome non soddisfacente
- Neurotossicità ritardata, che inizia tra 6-12 mesi dopo il trattamento (atrofia, leucoencefalopatia, decadimento cognitivo).

Schema di frazionamento di 30 Gy in 10 frazioni (sulla base dei fattori di rischio per la patogenesi del decadimento cognitivo). Non è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa tra questo schema e gli altri proposti (20 Gy in 5 frazioni, 40 Gy in 20 frazioni) per quel che concerne il controllo locale e la sopravvivenza.

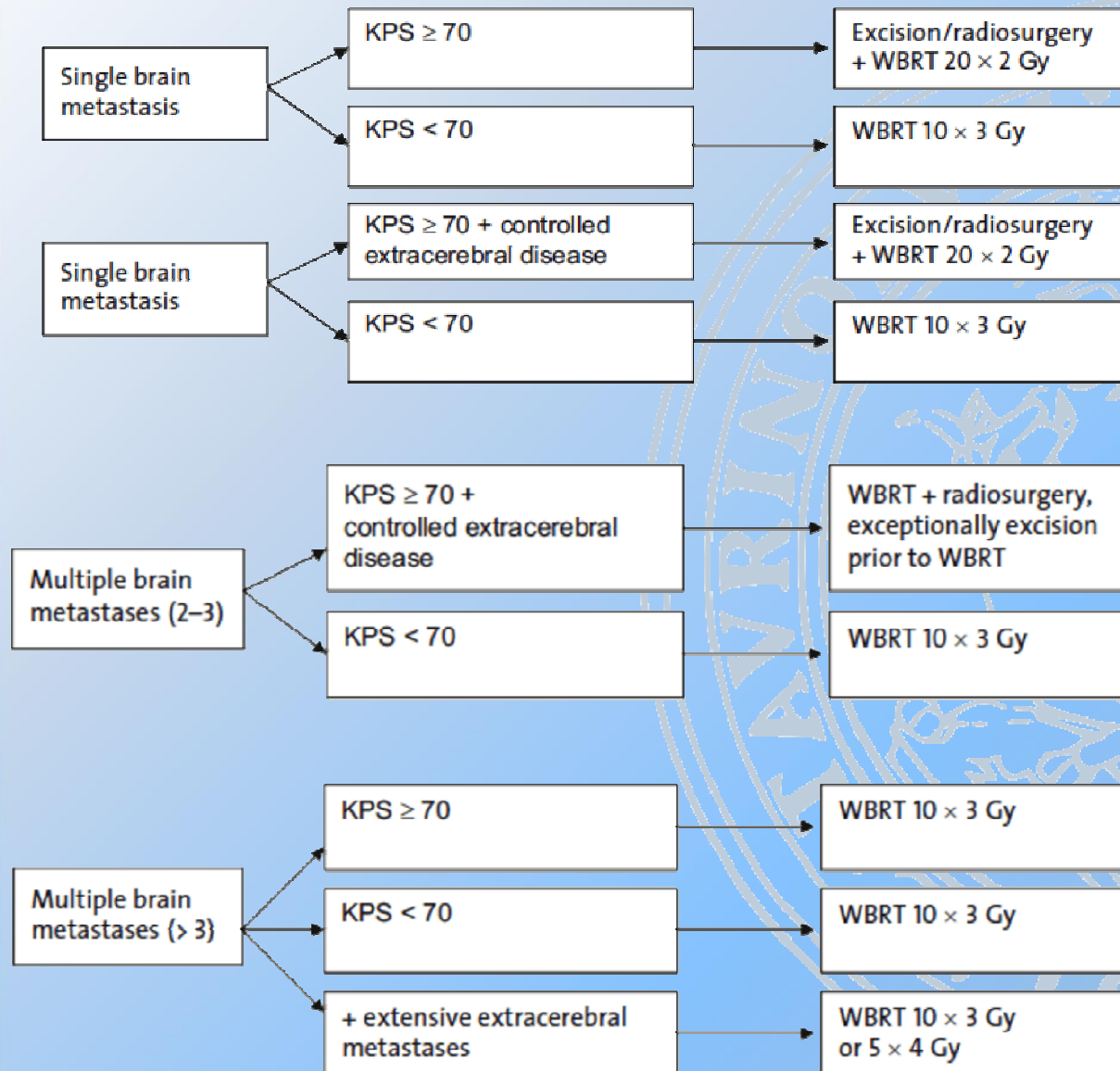
2. DEGRO Practical Guidelines for Palliative Radiotherapy of Breast Cancer Patients: Brain Metastases and Leptomeningeal Carcinomatosis

Principali sottogruppi prognostici definiti dal “Radiation Therapy Oncology Group” utilizzando il “Recursive Partitioning Analysis”:

- 1. RPA class I:** Karnofsky Performance Score (KPS) ≥ 70 , età < 65 anni con controllo del tumore primario e assenza di metastasi extracraniche → sopravvivenza mediana attesa di 11 mesi;
- 2. RPA class III:** KPS $< 70\%$ → sopravvivenza mediana attesa di 3 mesi;
- 3. RPA class II:** soggetti esclusi dalle precedenti due classi → sopravvivenza mediana attesa di 6 mesi.

OUTCOMES della RICERCA: migliorare o stabilizzare le condizioni neurologiche del paziente, conservare o recuperare la qualità di vita e prolungarne la sopravvivenza.

DEGRO Practical Guidelines for Palliative Radiotherapy of Breast Cancer Patients: Brain Metastases and Leptomeningeal Carcinomatosis



Non vi è una differenza statisticamente significativa tra chirurgia e radioterapia.

Scelta radioterapica se:

- RPA classe II;
- Decompressione urgente non necessaria
- Intervallo libero da recidive di breve durata
- Esame istologico non necessario in caso di storia clinica esauriente
- Elevato rischio operatorio
- Sede critica per un approccio chirurgico

3) Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer and Brain Metastases: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Le principali opzioni della terapia locale sono:

- Chirurgia;
- Radiochirurgia stereotassica (RSR);
- Panirradiazione encefalica (WBRT).

La WBRT costituisce un pilastro fondamentale della palliazione delle metastasi cerebrali (nonostante una neurotossicità importante). La WBRT associata alla chirurgia o alla RSR determina un miglior controllo locale della malattia, rispetto a queste ultime due prese singolarmente.

Non esistono invece evidenze scientifiche per quel che concerne la sopravvivenza.

Esiste un trattamento locale specifico per pazienti con metastasi cerebrali da carcinoma mammario HER2+?

La scelta del trattamento più adatto dipende da:

- Numero di metastasi
- Presenza di una determinata sintomatologia correlata
- Prognosi
- Progressione della malattia
- Estensione/diffusione

Nello specifico la WBRT dovrebbe essere proposta in due casi:

1. **Prognosi favorevole e metastasi diffuse (> 5 MTS) o presenza di metastasi leptomeningei sintomatiche;**
2. Prognosi infausta e metastasi sintomatiche.

METASTASI RARE



EPIDEMIOLOGIA

Sedi di metastasi rare:

- Metastasi all'occhio
- Metastasi bronchiale
- Metastasi al tratto gastro-intestinale
- Metastasi durale
- Metastasi ipofisaria
- Metastasi midollare
- Metastasi al plesso brachiale
- Metastasi ovarica
- Metastasi uterina

METODI DI RICERCA

- **DEFINIZIONE DEL PROBLEMA:**

P (patient): pazienti con carcinoma mammario metastatico in sede non comune

I (intervention): trattamento locale

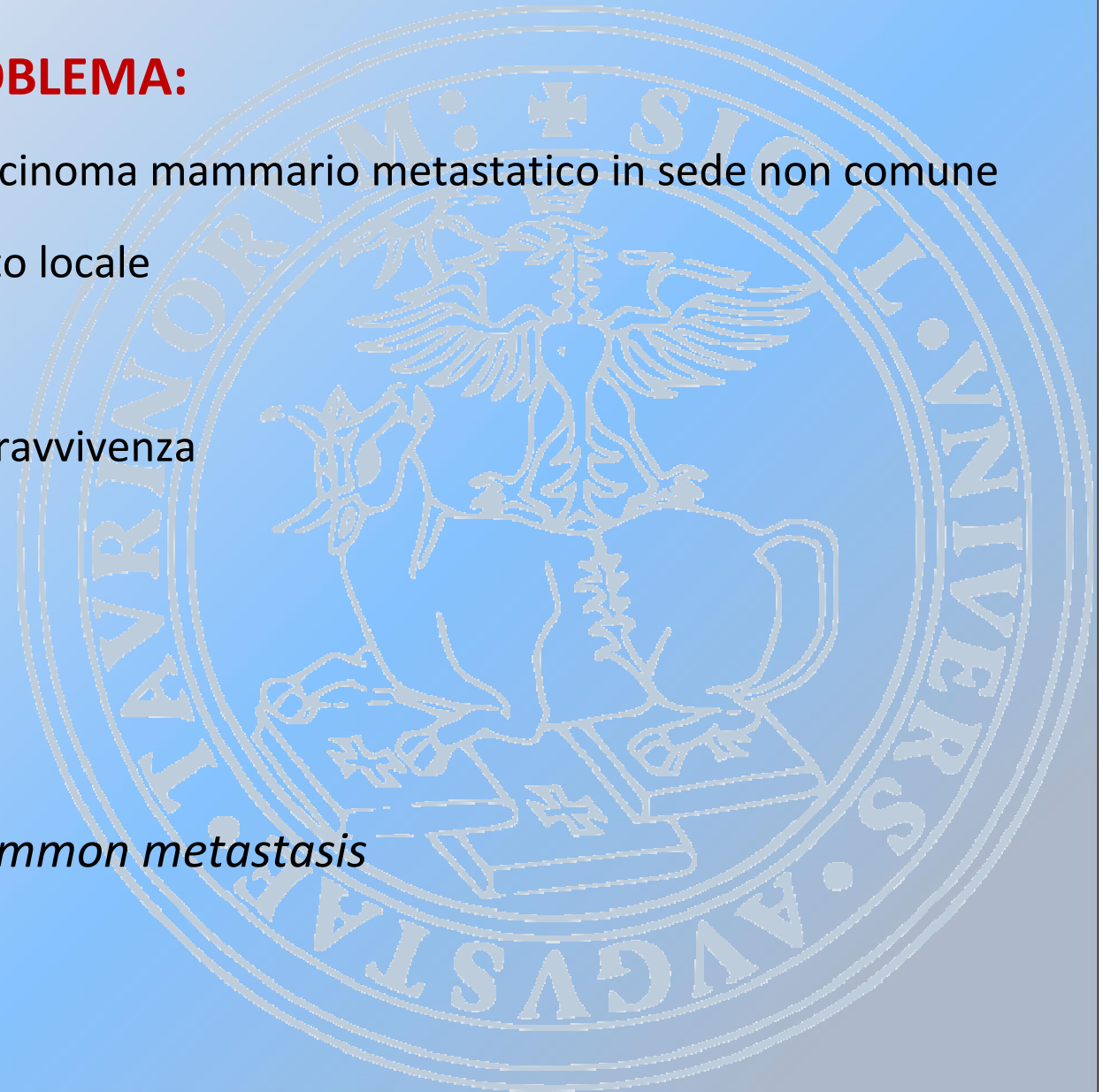
C (comparison):

O (outcome): aumento sopravvivenza

- **DATABASE:** PubMed

- **STRINGHE E FILTRI:**

“breast cancer” AND uncommon metastasis



ARTICOLI ANALIZZATI

1. Cavernous sinus syndrome as the first manifestation of metastatic breast disease

Possibilità terapeutiche:

- Chemioterapia: per patologie cancerose metastatizzate ma non penetra la barriera ematoencefalica.
- Resezione chirurgica: non indicata dato l'elevato rischio di sequele per lesione delle strutture adiacenti.
- Radiochirurgia: trattamento considerato d'elezione, con prognosi e sollievo dei sintomi legati alla tempestività del trattamento: la progression-free survival (PFS) a un anno è stata del 89,7% per pazienti trattati con dosi >15 Gy e del 35,9% per quelli trattati con dosi minori di 15 Gy.

CONCLUSIONI: In circa il 28% dei casi, la presenza di masse nel seno cavernoso può rappresentare il primo segno di un tumore.

Nella scelta della terapia, l'applicazione della radiochirurgia deve tenere conto dello stato della malattia e dell'infiltrazione delle strutture oculari adiacenti, fattori che influiscono sulla prognosi.

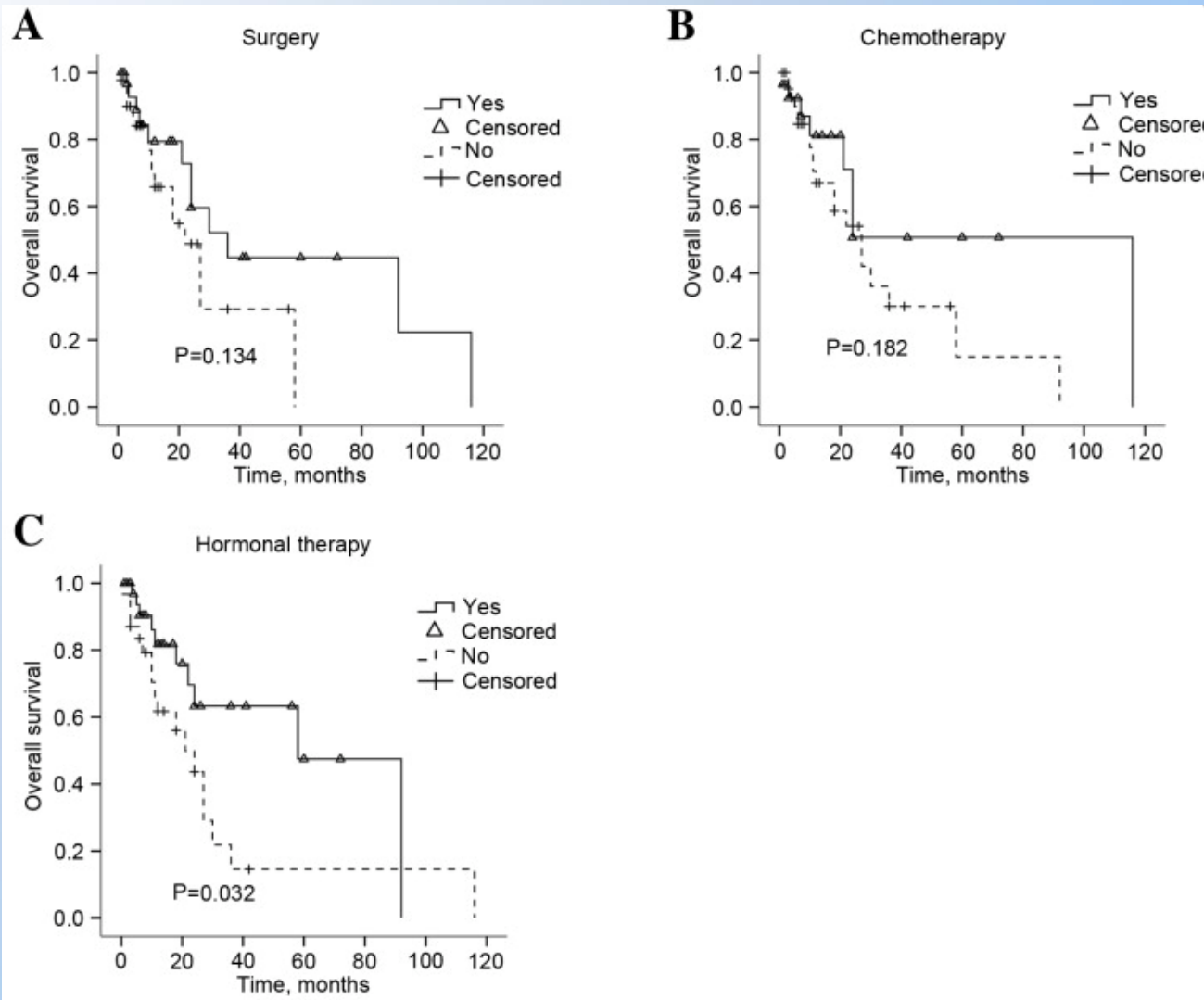
La chirurgia considerata nei casi dove si registra il fallimento della radiochirurgia.

2. Metastatic gastric cancer from breast carcinoma: A report of 78 cases

Characteristics	Number of patients (%)	P-value
Surgery		0.134
Yes	32 (41.0)	
No	42 (53.8)	
Unknown	4 (5.1)	
Chemotherapy		0.182
Yes	44 (56.4)	
No	28 (35.9)	
Unknown	6 (7.7)	
Radiotherapy		0.951
Yes	6 (7.7)	
No	68 (87.2)	
Unknown	4 (5.1)	
Hormonal therapy		0.032
Yes	40 (51.3)	
No	31 (39.7)	
Unknown	5 (6.4)	

- Treatment modalities and their association with overall survival rate in patients with breast cancer with stomach metastases.
- Statistical analysis was univariate and performed using the log-rank test.

Metastatic gastric cancer from breast carcinoma: A report of 78 cases



Overall survival rate in response to the treatment methods administered to the patients with gastric metastases. Kaplan-Meier graph for the survival following (A) salvage surgery, (B) salvage chemotherapy and (C) salvage hormonal therapy. Statistical analysis was performed using the log-rank test.

CONCLUSIONI

Terapia sistemica → trattamento di scelta per lo stadio IV di carcinoma mammario. La scelta dipende *dall'istotipo del tumore*, dallo *stato menopausale* della paziente e dalle sue *caratteristiche cliniche*.

Metastasi OSSEE	→ Bifosfonati e Denosumab per prevenire gli eventi scheletrici avversi → Radioterapia per trattare gli eventi scheletrici avversi
Metastasi EPATICHE	à Fini palliativi (TACE, RE, RFA, BT) à Criteri di selezione
Metastasi POLMONARI	à Radioterapia stereotassica per il controllo locale della metastasi à Alternativa se non è possibile utilizzare la chirurgia
Metastasi CEREBRALI	à Fini palliativi associata a chirurgia o radiochirurgia à Trattamento principale in caso di molteplici metastasi (MTS >4-5)
Metastasi RARE	→ Difficoltà nell'inquadrare la giusta terapia → Monito per il clinico!

SOTTOGRUPPO II

Trattamento chirurgico delle metastasi da carcinoma mammario

- Metastasi ossee
- Metastasi epatiche
- Metastasi polmonari
- Metastasi cerebrali
- Metastasi surrenaliche
- Oligometastasi

SOTTOGRUPPO II

Cordero Enrico

Cosul Nadia

Cremonese Stefano

Dafaoui Loubna

Dall'Amico Eleonora

Dalmasso Diego

Dalmazzo Matteo

Data Erica

De Biasi Luca

De Donno Chiara

Di Carlo Debora

Di Lullo Giacomo

Di Rienzo Margherita

Dini Massimiliano

Dominici Silvia



METASTASI OSSEE DA CARCINOMA MAMMARIO

SEDE PIU' FREQUENTE DI METASTASI DA CARCINOMA MAMMARIO

P (Popolazione)	Donna, metastasi ossee da carcinoma mammario
I (Intervento)	Chirurgia
C (Confronto)	Chemioterapia, radioterapia, bifosfonati senza chirurgia
O (Outcome)	Sopravvivenza (OS)

- Ricerca effettuata tramite PUBMED
- Valutazione degli articoli tramite STROBE Statement

STRINGA DI RICERCA:

breast cancer” AND “bone metastases” AND “surgery” AND (“survival” OR “mortality”)



- *‘Surgical treatment for skeletal breast cancer metastases: a population-based study of 641 patients’*
Rikard Wedin, Henrik C.F. Bauer, Lars-Erik Rutqvist
- *‘Surgical treatment strategies and outcome in patients with breast cancer metastatic to the spine: a review of 87 patients’*
Shehadi JA, Sciubba DM, Suk I, Suki D, Maldaun MV, McCutcheon IE, Nader R, Theriault R, Rhines LD, Gokaslan ZL
- *‘Surgical treatment of pathologic fractures of humerus’*
Piccioli A, Maccauro G, Rossi B, Scaramuzzo L, Capanna R

Surgical treatment for skeletal breast cancer metastases. A population-based study of 641 patients.

OBIETTIVO

Definire il ruolo del trattamento chirurgico in caso di fratture patologiche o deficit neurologici da compressione del midollo spinale in pazienti diagnosticati di metastasi ossee secondarie a carcinoma mammario.

METODO

Studio retrospettivo di una coorte di 641 pazienti con metastasi ossee nel periodo di 6 anni che va dal 1989 al 1994.

CONCLUSIONI

I risultati evidenziano che il trattamento chirurgico per complicanze scheletriche allevia il dolore e ripristina la funzionalità scheletrica e neurologica.

Surgical treatment strategies and outcome in patients with breast cancer metastatic to the spine: a review of 87 patients.

OBIETTIVO

Valutare le indicazioni all'intervento chirurgico in caso di metastasi vertebrali da carcinoma mammario

METODO

Studio retrospettivo effettuato dal 01 giugno 1993 al 30 giugno 2001 su 87 pazienti sottoposti a intervento chirurgico per metastasi vertebrali secondari a carcinoma mammario.

CONCLUSIONI

È stato dimostrato che l'intervento chirurgico allevia il dolore in maniera più efficace rispetto alla sola radioterapia ed è l'unico mezzo efficace a ripristinare le funzioni neurologiche.

Le indicazioni esatte alla chirurgia nei pazienti con metastasi vertebrali sono, tuttavia, ancora controverse ma generalmente si tende a concordare che si tratti di chirurgia palliativa e non curativa.

Surgical treatment of pathologic fractures of humerus.

OBIETTIVO

Definire il ruolo della chirurgia in caso di fratture patologiche dell'omero in pazienti con metastasi ossee secondarie a carcinoma mammario , essendo le ossa lunghe la sede più frequente di metastasi ossee.

METODO

Studio retrospettivo condotto dal 2003 al 2008 in cui sono stati presi in considerazione in totale 91 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico (protesi o inchiodatura) per trattare le fratture patologiche all'omero.

CONCLUSIONI

Lo studio evidenzia come grazie alla chirurgia delle fratture omerali in seguito a metastasi ossee si ottengono buoni risultati oncologici e funzionali, portando ad un notevole miglioramento della qualità della vita dei pazienti (soprattutto in termini di dolore).

CONCLUSIONI

- La chirurgia nelle metastasi ossee ha un ruolo fondamentale nella palliazione.
- Dagli studi emerge come la chirurgia, rispetto alla sola radioterapia, riesca ad alleviare il dolore e far riguadagnare le capacità neurologiche e funzionali della sede colpita.
- Tutti gli studi concordano che la terapia standard per il trattamento delle metastasi ossee debba essere multidisciplinare, includendo radioterapia, chirurgia e trattamento medico.

METASTASI EPATICHE DA CARCINOMA MAMMARIO

- SECONDA SEDE PIU' FREQUENTE DI METASTASI IN CASO DI CARCINOMA MAMMARIO

P (Popolazione)	Popolazione femminile con metastasi epatiche da carcinoma mammario
I (Intervento)	Resezione epatica
C (Confronto)	Chemio/radioterapia senza chirurgia
O (Outcome)	Sopravvivenza (OS, DFS) a lungo termine

- Ricerca effettuata tramite PUBMED
- Valutazione articoli effettuata tramite *STROBE statement*

STRINGA DI RICERCA:

"breast cancer"[All Fields] AND "liver metastases"[All Fields] AND ("metastasectomy"[All Fields] OR "liver resection"[All Fields] OR "hepatectomy"[All Fields]) AND ("indications"[All Fields] OR "survival"[All Fields] OR "mortality"[All Fields])



- *“Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer?”* (Adam et al., 2006)
- *“Prognostic factors related to surgical outcome of liver metastases of breast cancer”* (Kostov et al., 2013)
- *“Liver metastases from breast cancer: surgical resection or not? A case-matched control study in highly selected patients”* (Mariani et al., 2013)
- *“Role of surgical treatment in breast cancer liver metastases: a single center experience”* (Bacalbasa et al., 2014)

Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer?

OBIETTIVO

Esaminare gli esiti della resezione epatica in un gruppo eterogeneo di pazienti con BCLM

METODO

Studio a coorte retrospettivo che analizza l'outcome di 85 donne, età media 47 anni, con BCLM trattate con resezione epatica tra il 1984 e il 2004

RISULTATI

Mortalità perioperatoria pari a 0. La sopravvivenza (OS) media è risultata di 32 mesi, con un intervallo libero da malattia (DFS) di 20. A 5 anni la percentuali di sopravvivenza è del 37%.

CONCLUSIONI

La chirurgia apporta un miglioramento della sopravvivenza, in particolare in pazienti con risposta alla terapia sistemica preoperatoria del tumore primario e con margini di resezione R0 (o R1): OS per pazienti con R0/R1 di 43,6 mesi; OS per R2 di 16 mesi

Prognostic factors related to surgical outcome of liver metastases of breast cancer

OBIETTIVO

Analizzare i vantaggi della resezione epatica in pazienti con BCLM scarsamente selezionati, valutando le indicazioni alla chirurgia e i fattori prognostici correlati alla sopravvivenza

METODO

Studio condotto su 42 donne con età media 58,2 sottoposte, tra il 2000 e il 2006, a resezione epatica per BCLM. Criteri di inclusione: scarse comorbidità, ≤ 7 MTS epatiche, MTS extraepatiche assenti o controllate. Viene analizzata l'OS a 1, 3 e 5 anni con metodo di Kaplan-Meier.

RISULTATI

Al follow-up la OS media è di 42 mesi; la percentuale di sopravvivenza a 1 anno è 84,6%, a 3 anni 64,1%, 5 anni 38,5%.

CONCLUSIONI

La sopravvivenza è influenzata da: risposta alla terapia sistemica, resezione con margine R0, dimensione MTS < 4 cm, assenza di MTS extraepatiche (eccetto ossee), basso rischio operatorio

Liver metastases from breast cancer: surgical resection or not? A case-matched control study in highly selected patients

OBIETTIVO

Determinare se vi siano vantaggi nell'associare alla terapia sistemica delle BCLM il trattamento chirurgico, rispetto alla sola terapia sistemica.

METODO

Studio caso-controllo condotto dal 1988 al 2007 su 51 pazienti sottoposte a trattamento chirurgico, associate a 51 sottoposte alla sola terapia sistemica. Tutte le pz soddisfano i seguenti criteri di inclusione: assenza MTS extraepatiche (eccetto ossee), MTS ≤ 4 cm, malattia stabile o chemioresposiva.

RISULTATI

La percentuale di sopravvivenza a 3 anni per le pazienti trattate chirurgicamente è 80,7%, mentre per le pazienti sottoposte a terapia sistemica è 50,9%

CONCLUSIONI

È stato osservato un importante aumento della sopravvivenza in pazienti sottoposti a trattamento chirurgico, senza metastasi ossee e sottoposti a un solo ciclo di chemioterapia.

Role of surgical treatment in breast cancer liver metastases: a single center experience

OBIETTIVO

Lo scopo dello studio è valutare i benefici del trattamento chirurgico delle BCLM e individuare eventuali fattori prognostici di sopravvivenza.

METODO

Studio a coorte retrospettivo unicentrico condotto su 43 pazienti operate tra il 2002 e il 2013 per BCLM.

RISULTATI

La OS media è 32 mesi. La percentuale di sopravvivenza a 1 anno è 93%, a 3 anni 74%, a 5 anni 58%.

CONCLUSIONI

Lo studio dimostra come il trattamento chirurgico migliori la sopravvivenza, in particolare nei pazienti con le seguenti caratteristiche: positività del tumore mammario a recettori ormonali, metastasi singole e dimensioni < 5 cm

CONCLUSIONI

Sebbene non vi siano ancora delle linee guida in merito, la terapia chirurgica delle BCLM risulta l'opzione migliore in pazienti selezionati. Le caratteristiche che la rendono preferibile ad oggi sono (vedi *Golse** 2017):

- Dimensione delle metastasi < 4-5 cm (preferibilmente singole)
- Margine di resezione R0
- Malattia stabile o in regressione dopo terapia sistemica neoadiuvante
- Intervallo tra la diagnosi di carcinoma mammario e riscontro della mts epatica maggiore di 1 o 2 anni
- Assenza di metastasi extraepatiche

Non si sono dimostrati invece statisticamente significativi l'età del paziente, status dei recettori ormonali e over-espressione di Her 2 (benchè per alcuni autori lo siano).

**"Liver Metastases From Breast Cancer: What Role for Surgery? Indications and Results"* Golse N., Adam R.

METASTASI POLMONARI DA CARCINOMA MAMMARIO

- TERZA SEDE PIU' FREQUENTE DI METASTASI IN CASO DI CARCINOMA MAMMARIO

P (Popolazione)	Popolazione femminile con una o più metastasi polmonari da tumore mammario
I (Intervento)	Exeresi chirurgica delle metastasi polmonari
C (Confronto)	NA (not available)
O (Outcome)	Indicazioni al trattamento chirurgico delle metastasi polmonari da tumore mammario

- Ricerca effettuata tramite PUBMED
- Valutazione articoli, ove possibile, tramite *consort statement*

STRINGA DI RICERCA:

"breast cancer" [all fields] AND ("lung metastasectomy" [all fields] OR "pulmonary metastasectomy" [all fields])



- *“Prolonged overall survival after pulmonary metastasectomy in patients with breast cancer”* (Georgios Meimarakis, Dominik Rüttinger, Joachim Stemmler, Alexander Crispin, Rolf Weidenhagen, Martin Angele, Jan Fertmann, Rudolf A. Hatz, and Hauke Winter)
- *“Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the lung international registry of the lung metastases”* (Friedel G., Pastorino U., Ginsberg R.J., Goldstraw P., Johnston M., Pass H., Putnam J.B., Toomes H.)

RICERCA LIBERA (CON APPOSITA TERMINOLOGIA E FILTRI)



- *“The role of surgery in metastatic breast cancer”* (J. Ruiterkamp, M.F. Ernst)

Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the lung international registry of the lung metastases

OBIETTIVO

Dimostrare l'efficacia della metastasectomia polmonare in termini di sopravvivenza a lungo termine e stabilire i fattori prognostici

METODO

Valutazione dei dati da "Registry of Lung metastasis" di 467 pazienti con metastasi polmonare da carcinoma mammario. Usando il metodo Kaplan-Meier, la sopravvivenza è stata calcolata dal momento della prima resezione metastatica all'ultimo follow-up o dal momento del decesso. I significati sono stati calcolati utilizzando il test log-rank

RISULTATI

I fattori di rischio sono DFI \geq 36 mesi con sopravvivenza a 5 anni del 45%, metastasi polmonari singole associate ad un tasso di sopravvivenza del 44% dopo cinque anni (ma questo non è statisticamente significativo rispetto a multiple metastasi), R0 con una sopravvivenza a 5 anni del 38%. Stabilendo il gruppo prognostico migliore in base ai fattori di rischio si riscontra una sopravvivenza a 5 anni del 50%

CONCLUSIONI

Considerando il basso tasso di morbilità e mortalità, riteniamo che la metastasectomia polmonare sia la migliore opzione di trattamento in casi selezionati da metastasi polmonare da carcinoma mammario

The role of surgery in metastatic breast cancer

OBIETTIVO

raccogliere la letteratura riguardante il ruolo della chirurgia nelle metastasi da carcinoma mammario e nel tumore primitivo

METODO

questa review analizza i dati di nove studi recenti

RISULTATI

Per metastasi nel polmone: OS oscilla tra 31% e 54%, ricorrenza di malattia circa 60%. Il fattore prognostico più importante identificato è DFI \geq 36 mesi. Sono altrettanto importanti ai fini di una maggiore sopravvivenza R0 e la singola metastasi

CONCLUSIONI

I risultati sono a favore dell'utilizzo della chirurgia nelle metastasi da carcinoma mammario nei pazienti selezionati secondo i fattori prognostici, ma mancano informazioni fornite da RCT che dovranno quindi essere svolti per ottenere risultati più significativi

Prolonged overall survival after pulmonary metastasectomy in patients with breast cancer

OBIETTIVO

Valutare l'eventuale aumento della OS in caso di metastasectomia polmonare e quali siano i fattori prognostici

METODO

Valutazione della OS mediana di 81 donne reclutate tra 1982 e 2007 prospetticamente dopo resezione di metastasi da carcinoma mammario mediante il metodo di Kaplan-Meier. Le pazienti non sottoposte a resezione fungevano da controllo

RISULTATI

R0 associata ad OS significativamente più lunga rispetto R1 o R2. Fattori prognostici indipendenti per sopravvivenza a lungo termine: numero metastasi <2, dimensione <3 cm e positività a ER e/o PR

CONCLUSIONI

I risultati confermano che la metastasectomia polmonare aumenta la OS, in particolare nei pazienti che presentano quei fattori prognostici

CONCLUSIONI

- METASTASECTOMIA MOSTRA EFFICACIA IN PAZIENTI ALTAMENTE SELEZIONATI: DFI>36 MESI, SINGOLA METASTASI, POSSIBILITA' DI RESEZIONE COMPLETA
- MIGLIORI RISULTATI OTTENUTI COMUNQUE TRAMITE TRATTAMENTO COMBINATO CHIRURGIA-CHEMIOTERAPIA
- NECESSITA' DI ULTERIORI STUDI

METASTASI CEREBRALI DA CARCINOMA MAMMARIO

- Localizzazione: teca cranica, dura madre, parenchima (più comune, soprattutto a livello di cervelletto e lobi frontali)

P (Popolazione)	Pazienti, di qualunque etnia, con lesione tumorale primaria della mammella e una o più metastasi cerebrali
I (Intervento)	Exeresi chirurgica delle lesioni metastatiche cerebrali
C (Confronto)	WBRT, LFRT o CHT
O (Outcome)	Miglioramento della qualità della vita; sopravvivenza a lungo termine; migliore controllo locale; riduzione di morbidità e mortalità da cause neurologiche; DFS maggiore

- Ricerca effettuata tramite Pubmed e Tripdatabase
- **VALUTAZIONE ARTICOLI:** Tutti gli articoli sono stati valutati con il metodo PRISMA

STRINGA DI RICERCA:

“breast cancer” [all fields] AND “brain metastasis” [all fields] AND (Review[ptyp] AND “2012/11/11” [PDat] : 2017/11/09[PDat])

Filtri utilizzati: *Publication Dates, Review*



“Brain metastasis in breast cancer: a comprehensive literature review”

Rezvan Rostami, Shivam Mittal, Pooya Rostami, Fattaneh Tavassoli, Bahman Jabbari (2016)

“Breast cancer brain metastases: the last frontier”

José Pablo Leone and Bernardo Amadeo Leone (2015)

Linee guida:



“Recommendations on disease management for patients with advanced her2+ breast cancer and brain metastases: American society of clinical oncology clinical practice guideline”

Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR et al. (2014)

Brain metastasis in breast cancer: a comprehensive literature review

OBIETTIVO

Fornire informazioni su epidemiologia, dimensioni, grado, localizzazione, sintomi, trattamento e fattori associati a sopravvivenza a lungo termine in pazienti con metastasi cerebrali da carcinoma mammario

METODO

Review dei dati riportati da 106 articoli che descrivono l'argomento nell'era del neuroimaging (ultimi 35 anni)

CONCLUSIONI

La prognosi migliore è data da un approccio multimodale al trattamento, di cui la resezione chirurgica rappresenta il 14% (WBRT 52 %, CHT 51 %, Radiochirurgia stereotassica 20 %, Trastuzumab 39 %, Terapia ormonale 34 %).

L'efficacia del trattamento dipende da fattori tumore-dipendenti (grado, dimensione e numero delle metastasi, malattia sistemica e triplo negativo o HER2+) e fattori paziente-dipendenti (indice di Karnofsky)

Breast cancer brain metastases: the last frontier

OBIETTIVO

Fare chiarezza su opzioni terapeutiche attuali, novità, approcci futuri e trial clinici in corso per pazienti con metastasi cerebrali da carcinoma mammario

METODO

Review dei dati riportati dagli articoli più recenti sul tema, inclusi trial ancora in corso

CONCLUSIONI

Sulla base delle evidenze revisionate, viene suggerito:

- Approccio chirurgico con resezione per singola metastasi cerebrale, sintomatica, con patologia sistemica ben controllata e aggiunta di radiochirurgia stereotassica con/senza WBRT per miglioramento del controllo locale della patologia
- Radiochirurgia stereotassica con/senza WBRT palliativa in quadro metastatico multiplo (fino a 4 metastasi cerebrali) con resezione chirurgica considerata solo per metastasi di grandi dimensioni e/o sintomatiche

*Recommendations on disease management for patients with advanced
her2+ breast cancer and brain metastases:
american society of clinical oncology clinical practice guideline*

OBIETTIVO

Creare linee guida definite per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario HER2+ e metastasi cerebrali

CONCLUSIONI

Viene indicata:

- Chirurgia per pazienti con buona prognosi di sopravvivenza e una sola metastasi, di diametro > 3-4 cm e con effetto massa sintomatico,
- Radiochirurgia o Resezione Chirurgica (in base a localizzazione e accessibilità del tumore, fattori di rischio e preferenze del paziente) per pazienti con buona prognosi e dimensione della metastasi < 3-4 cm senza effetto massa sintomatico

CONCLUSIONI

- LA RESEZIONE CHIRURGICA DELLE METASTASI CEREBRALI DEVE ESSERE CONSIDERATA NELL'APPROCCIO TERAPEUTICO MULTIMODALE, PER METASTASI SINGOLE O SINTOMATICHE
- SEPPUR GRAVATA DA LIMITAZIONI DATE DA LOCALIZZAZIONI DIFFICILMENTE ACCESSIBILI, È IN GRADO DI MIGLIORARE DEFICIT NEUROLOGICI FOCALI, RISOLVERE L'IPERTENSIONE ENDOCRANICA E DARE LA DIAGNOSI ISTOLOGICA DELLA METASTASI

METASTASI SURRENALICHE DA CARCINOMA MAMMARIO

- RARO RISCONTRO ISOLATO

P (Popolazione)	Pazienti di qualunque etnia, con lesione tumorale primaria della mammella e una o più metastasi surrenaliche
I (Intervento)	Indicazioni all'exeresi chirurgica
C (Confronto)	Astensione chirurgica
O (Outcome)	Miglioramento della qualità della vita; sopravvivenza a lungo termine; migliore controllo locale

- Ricerca effettuata tramite PUBMED
- Valutazione articoli (case report) tramite il metodo FADOI

STRINGA DI RICERCA:

“Breast cancer [MeSH term] AND Adrenal Metastasis [All Fields] AND Surgery [All Fields]”



“Solitary adrenal metastasis from invasive ductal breast cancer: an uncommon finding”

Liu XJ, Shen P, Wang XF, Sun K, Sun FF, World J Surg Oncol. 2010 Jan 28;8:7

“Bilateral synchronous adrenal metastasis of invasive ductal carcinoma treated with multimodality therapy including adrenalectomy and oophorectomy”

Eren OO, Ordu C, Selcuk NA, Akosman C, Ozturk MA, Özkan F, Gokce Ö, Oyan B. J Oncol Pharm Pract, 2016 Feb;22(1):157-60

Solitary adrenal metastasis from invasive ductal breast cancer: an uncommon finding

- Case report
- Primo caso in letteratura di metastasi surrenalica isolata da carcinoma duttale infiltrante
- Surrenectomia
- Nessuna terapia adiuvante

Cina, 2010

Bilateral synchronous adrenal metastasis of invasive ductal carcinoma treated with multimodality therapy including adrenalectomy and oophorectomy

- Case report
- Unico caso in letteratura di metastasi bilaterali isolate e sincrone non in referto autoptico
- Surrenectomia bilaterale + ooferectomia + CT + RT
- Indicazioni a un approccio multidisciplinare

CONCLUSIONI

- A causa della scarsa numerosità campionaria non è ancora presente una linea guida comune condivisa dalla comunità scientifica
- Emerso tuttavia il vantaggio del trattamento chirurgico nell'aumento della sopravvivenza a lungo termine e nel miglioramento della qualità della vita del paziente
- Ancora incerto il ruolo della terapia adiuvante (HT, CT, RT)

**CONCLUSIONI FINALI SUL
RUOLO DELLA TERAPIA
CHIRURGICA PER LE
METASTASI DA CARCINOMA
MAMMARIO**

- ESISTONO PER LE SINGOLE SEDI DI METASTASI POPOLAZIONI DI PAZIENTI BEN CARATTERIZZATE CHE POTREBBERO TRARRE DALLA TERAPIA CHIRURGICA UN BENEFICIO SUPERIORE A QUELLO DELLA TERAPIA STANDARD
- PER TUTTE LE SEDI METASTATICHE I RISULTATI MIGLIORI SI ASSOCIANO A :
 - UNA MALATTIA TUMORALE PRIMARIA BEN CONTROLLATA E LIMITATA IN ESTENSIONE
 - UN BUON PERFORMANCE STATUS
 - DIMENSIONI E NUMERO DELLE LESIONI SECONDARIE RIDOTTO
 - RO.
- OGNI CASO CLINICO VA AFFRONTATO IN UN'OTTICA IL PIÙ POSSIBILE INDIVIDUALIZZATA E MULTIDISCIPLINARE.



TERAPIE COMPLEMENTARI DEL TUMORE METASTATICO DELLA MAMMELLA

SOTTOGRUPPO 3

- Martine Cortinovis
- Pietro Costantini
- Giuseppe Cristiano
- Francesca Crivellaro
- Giancarlo Cucinotta
- Noemi Culasso
- Luca Cumitini
- Federico Cussotto
- Agata Cutrera
- Nadia Daghmoumi
- Alice Dallon
- Clio Franziska De Michiel
- Gregorio Demaria
- Camilla Demartini
- Florianne Dicembrino
- Nicolò Doronzo

TERAPIE COMPLEMENTARI DEL TUMORE METASTATICO DELLA MAMMELLA

Tra le varie tecniche applicabili in clinica, ma non ancora inserite in precisi protocolli, abbiamo concentrato le nostre ricerche su:

- Nuove strategia basate su **anticorpi monoclonali**
- **Ipertermia**
- **Radiochirurgia**
- **H.I.F.U. (High Intensity Focused Ultrasound)**
- **Elettrochemioterapia**

METODO DI RICERCA GENERALE

P: Uomini e donne, di qualsiasi etnia, con cancro alla mammella metastatico

I: Terapie complementari

C: Terapie tradizionali

O: ↓ massa tumorale, ↑ sopravvivenza globale, ↑ sopravvivenza progression-free, miglioramento qualità della vita.

- **Database:** PubMed, Ovid.

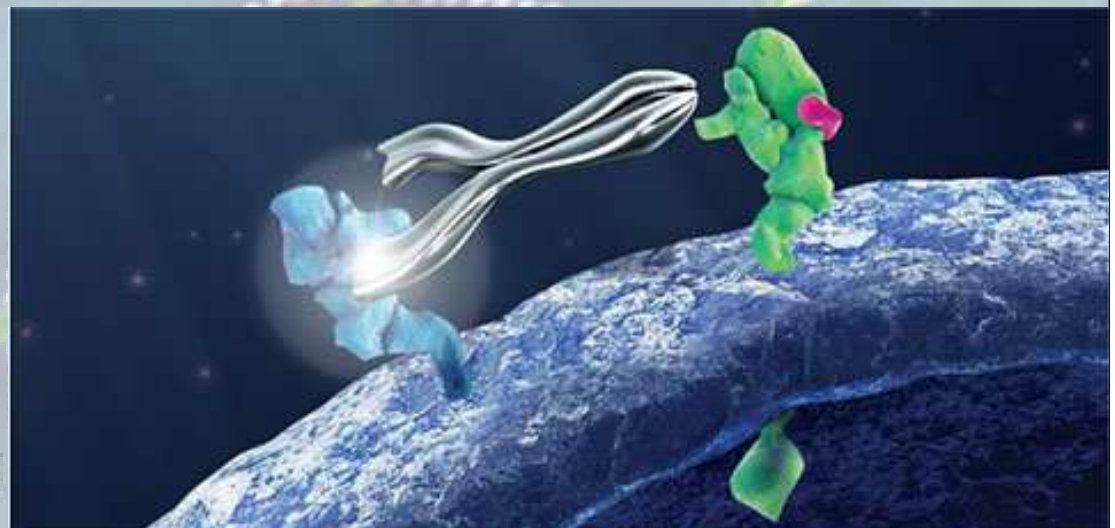
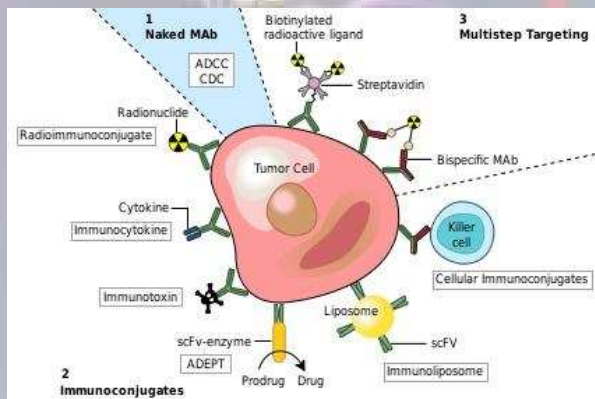
- **Criteri di selezione degli articoli:**

- RCT fase III, systematic reviews, studi di coorte, case report;
- Anno di pubblicazione, Impact factor rivista, H index, n° citazioni articolo;
- Studi su uomo, secondo le checklists Prisma, Consort etc.



ANTICORPI MONOCLONALI

- Elevata specificità nel riconoscimento di antigeni VEGF, HER2 o Trop-2
- Possono essere usati nudi o coniugati ad altre molecole.
- Prodotti in laboratorio derivano da un unico ceppo cellulare



ARTICOLO SELEZIONATO

Ricerca condotta su PubMed per nuove combinazioni farmaco-anticorpo o con diverse modalità di somministrazione non convenzionale.

CHIAVI DI RICERCA UTILIZZATE:

termini MeSH “Immunoconjugates” “Triple negative breast neoplasms” “Neoplasm metastasis”

termini MeSH “breast neoplasms” “bevacizumab” “brain neoplasms”

Tutti i termini MeSH in AND

EFFICACY AND SAFETY OF ANTI-TROP-2 ANTIBODY DRUG CONJUGATE SACITUZUMAB GOVITECAN (IMMU-132) IN HEAVILY PRETREATED PATIENTS WITH METASTATIC TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER.

Aditya Bardia, Ingrid A. Mayer, Jennifer R. Diamond, Rebecca L. Moroosse, Steven J. Isakoff, Alexander N. Starodub, Nikita C. Shah, Joyce O’Shaughnessy, Kevin Kalinsky, Michael Guarino, Vandana Abramson, Dejan Juric, Sara M. Tolaney, Jordan Berlin, Wells A. Messersmith, Allyson J. Ocean, William A. Wegener, Pius Maliakal, Robert M. Sharkey, Serengulam V. Govindan, David M. Goldenberg, and Linda T. Vahdat

EFFICACY AND SAFETY OF ANTI-TROP-2 ANTIBODY DRUG CONJUGATE SACITUZUMAB GOVITECAN (IMMU-132) IN HEAVILY PRETREATED PATIENTS WITH METASTATIC TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER.

OBIETTIVO

Il proposito del trial clinico è comprendere se **Trop-2**, glicoproteina espressa nella maggior parte dei metastatici della mammella triplo negativo (mTNBC), possa essere **un potenziale target per il coniugato anticorpo-farmaco Sacituzumab Govitecan**.

METODO

Trial clinico multicentrico, a braccio singolo, di fase I e II, con 69 pazienti uomini e donne di età >18 anni con mTNBC pretrattato.

RISULTATI

I **partial e complete responders** rappresentano il **30%** dei pazienti, il **69.5%** hanno avuto una riduzione della massa tumorale. La overall survival mediana è 16,6 mesi, la progression-free survival mediana ≥ 6 mesi, contro 3.5 mesi riportata in trial con farmaci standard.

CONCLUSIONI

In conclusione, i risultati confermano che il farmaco dà precoci e duraturi risultati nel tumore metastatico della mammella.

Table 3. Treatment Efficacy in Intention-to-Treat Data Set (N = 69)

Efficacy	Best Overall Response, No. (%)
CR	2 (3)
PR	19 (28)
SD	31 (45)
PD	17 (25)
Confirmed objective response (CR + PR)	21 (30)
95% CI	20 to 43
Clinical benefit (CR + PR + SD ≥ 6 months)	32 (46)
95% CI	34 to 59
Median duration of objective response, months (95% CI)	8.9 (6.1 to 11.3)
Median PFS, months (95% CI)	6.0 (5.0 to 7.3)
Median OS, months (95% CI)	16.6 (11.1 to 20.6)

Abbreviations: CR, complete response; OS, overall survival; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PR, partial response; SD, stable disease.

CONCLUSIONI NUOVE STRATEGIE AB MONOCLONALI

- nuovo potenziale target: **Trop2**, glicoproteina transmembrana sovraespressa in diversi tumori. Può essere il bersaglio per la coppia anticorpo-farmaco coniugato **Sacituzumab Govitecan**.

Questo farmaco si è rivelato un valido potenziale agente terapeutico per il cancro alla mammella metastatico:

- ben tollerato
- dà buon progression free survival
- netta riduzione della massa tumorale globale
- efficace in pazienti ampiamente pretrattati con cancro alla mammella triplo negativo.



IPERTERMIA ONCOLOGICA

• Riscaldamento dei tessuti tramite:

Ultrasuoni o campi elettromagnetici (radiofrequenze o microonde)

Azione su tessuti superficiali od in profondità, specialmente sui vasi

Controllo rialzo termico con RM

In associazione con radioterapia o chemioterapia

Classificazione in base a:

Estensione della regione interessata

- Da locale fino a Whole Body

Temperatura di trattamento raggiunta

- Ipertermia Adiuvante (38 – 41 °C)
- Ipertermia Propriamente Detta (43 – 46 °C)



ARTICOLI SELEZIONATI

Disponibile poca letteratura: i documenti sono pochi e con un basso livello di evidenza

- Mancanza di linee guida per la specifica terapia di nostro interesse
- Studi Osservazionali

CHIAVI DI RICERCA UTILIZZATE:

termine MeSH "Hyperthermia induced" in **OR** con Ricerca Libera
"breast"[All Fields] "hyperthermia induced"[All Fields]
"breast neoplasms"[All Fields] e "neoplasm metastasis"[All Fields]

Filtri aggiuntivi utilizzati: "Humans", "Full Text" e "5 years"

BREASTCANCER LIVER METASTASES: US-GUIDED PERCUTANEOUS RADIOFREQUENCY ABLATION – INTERMEDIATE AND LONG-TERM SURVIVAL RATES

Maria Franca Meloni, MD, Anita Andreano, MD, Paul F. Laeseke, PhD, MD, Tito Livraghi, MD, Sandro Sironi, MD, Fred T. Lee, Jr, MD

ULTRASOUND-GUIDED THERMAL RADIOFREQUENCY ABLATION (RFA) AS AN ADJUNCT TO SYSTEMIC CHEMOTHERAPY FOR BREAST CANCER LIVER METASTASES

G. Carrafiello • F. Fontana • E. Cotta • M. Petullà • L. Brunese • M. Mangini • C. Fugazzola

BREASTCANCER LIVER METASTASES: US- GUIDED PERCUTANEOUS RADIOFREQUENCY ABLATION – INTERMEDIATE AND LONG-TERM SURVIVAL RATES

- **OBIETTIVO DELLO STUDIO:**

controllo a livello locale e sopravvivenza del paziente con **metastasi epatiche** di carcinoma mammario dopo **ablazione percutanea a radiofrequenze**.

- **METODO DI STUDIO:** popolazione di **52 pazienti** con metastasi epatiche di carcinoma mammario → **trattamento di 87 lesioni**.

Criteri di inclusione:

- meno di cinque tumori
- massimo diametro del tumore uguale a 5 centimetri
- malattia o confinata al fegato o stabile grazie alla terapia medica

- **RISULTATI:** è stata ottenuta una **sopravvivenza media di 42 mesi** contro la **media di sopravvivenza di 22-29 mesi con sola chemioterapia**.

ULTRASOUND-GUIDED THERMAL RADIOFREQUENCY ABLATION (RFA) AS AN ADJUNCT TO SYSTEMIC CHEMOTHERAPY FOR BREAST CANCER LIVER METASTASES

- **OBIETTIVO DELLO STUDIO:**

valutazione dell'efficacia della termoablazione con radiofrequenza nel trattamento delle metastasi epatiche da tumore della mammella e il suo impatto sulla sopravvivenza

- **METODO DI STUDIO:** La popolazione in studio è costituita da pazienti presentanti metastasi epatiche di origine mammaria, trattate nel periodo intercorrente tra novembre 2003 e ottobre 2007.

Criteri di inclusione:

- età (36-82 anni, mediana 54,5 anni)
- limite di 3 metastasi con diametro massimo inferiore o pari a 7 cm
- nessuna evidenza di malattia extraepatica
- conta piastrinica $>35 \times 10^3/\mu\text{l}$
- INR (international normalized ratio) $<1,5$

- **RISULTATI:** Il follow-up è stato effettuato mediante TC a 1, 3, 6 e 12 mesi.

L'intervallo libero da progressione di malattia è stato in media di **16,6 mesi**.

La sopravvivenza media dopo radiofrequenza è stata di **10,9 mesi**.

La durata media del follow-up è stata di **12,9 mesi** (range 4–35 mesi).

CONCLUSIONI FINALI IPERTERMIA

- Ipertermia in campo oncologico coadiuva la chemioterapia e la radioterapia
- Effetti collaterali di scarso rilievo → trattamento ripetibile con applicazioni ravvicinate
- Aumentata sopravvivenza media in trattamento di metastasi con diametro <2,5 cm
- Aumenta l'intervallo libero da progressione di malattia
- Valida alternativa alla chirurgia nel trattamento loco-regionale delle metastasi



RADIOCHIRURGIA

- Forma avanzata di radioterapia: somministrazione di una dose elevata di radiazioni in singola seduta con una centratura del paziente basata su coordinate stereotassiche.
- Il principale campo di applicazione di questa tecnica è **l'ablazione di metastasi cerebrali**
- Diverse tecniche per la somministrazione del trattamento radiochirurgico: **Gamma Knife, Cyberknife, acceleratori lineari LINAC.**

- **Precisione sub-millimetrica e necrosi del solo tessuto metastatico cerebrale**
- **Tattamento di lesioni in zone corticali delicate o profonde**
- **La radiochirurgia come valida alternativa alla chirurgia tradizionale**



ARTICOLI SELEZIONATI

CHIAVI DI RICERCA UTILIZZATE:

1)(("Radiosurgery"[Mesh] AND "Brain Neoplasms"[Mesh]) AND "Quality of Life" [Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2013/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms]);

2) (((("Radiosurgery"[Mesh]) AND "Brain Neoplasms/radiotherapy"[Mesh]) AND "Brain Neoplasms/secondary"[Mesh]) AND "Cranial Irradiation"[Mesh] AND Clinical Trial[ptyp] AND Humans[Mesh].

EFFECT OF RADIOSURGERY ALONE VS RADIOSURGERY WITH WHOLE BRAIN RADIATION THERAPY ON COGNITIVE FUNCTION IN PATIENTS WITH 1 TO 3 BRAIN METASTASES A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Barker FG 2nd, Deming R, Burri SH, Ménard C, Chung C, Stieber VW, Pollock BE, Galanis E, Buckner JC, Asher AL.

JAMA. 2016 Jul 26;316(4):401-9. doi: 10.1001/jama.2016.9839.

WHOLE BRAIN RADIATION THERAPY WITH OR WITHOUT STEREOTACTIC RADIOSURGERY BOOST FOR PATIENTS, WITH ONE TO THREE METASTASES: PHASE III RESULTS OF THE RTOG 9508 RANDOMISED TRIAL

Andrews DW¹, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ Jr.

Lancet. 2004 May 22;363(9422):1665-72.

EFFECT OF RADIOSURGERY ALONE VS RADIOSURGERY WITH WHOLE BRAIN RADIATION THERAPY ON COGNITIVE FUNCTION IN PATIENTS WITH 1 TO 3 BRAIN METASTASES A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

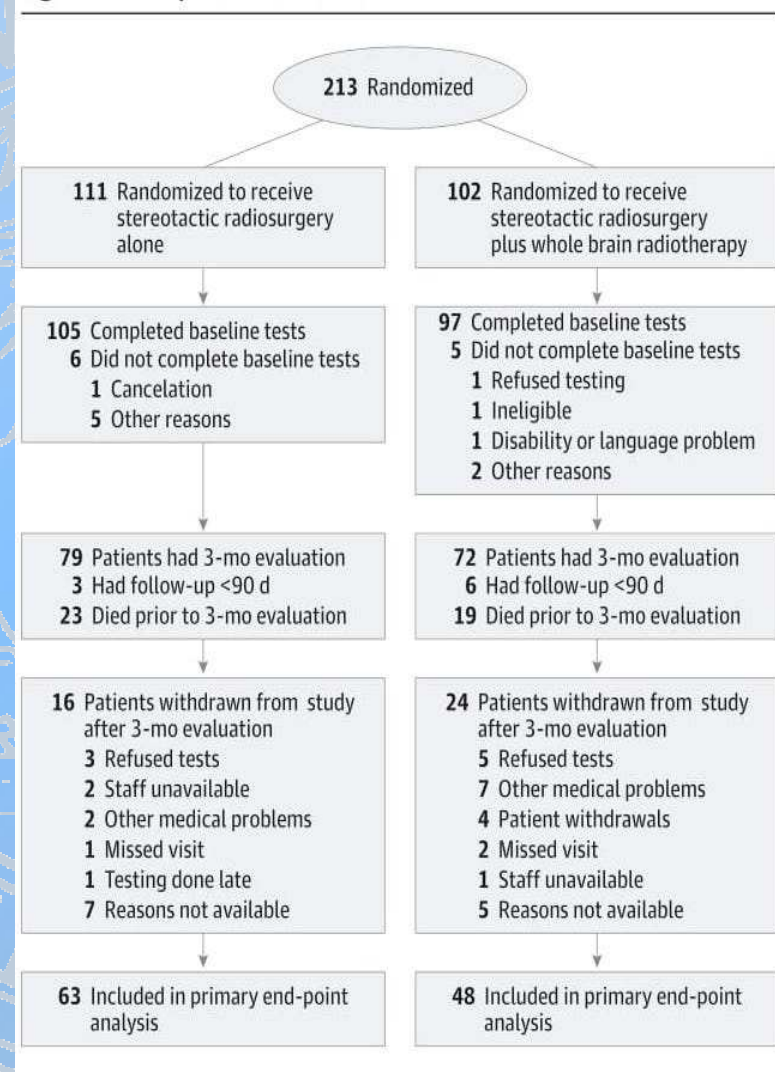
OBIETTIVO DELLO STUDIO:

Dimostrare la **riduzione del decadimento neurocognitivo** nell'uso della **sola radiochirurgia (SRS)** rispetto alla radiochirurgia più la Whole Brain RadioTherapy (WBRT) su metastasi cerebrali.

METODO DI STUDIO:

RCT includendo 213 pazienti adulti con malattia oligometastatica cerebrale (da 1 a 3 metastasi di dimensioni massimo di 3 cm).

Figure 1. Participant Flow in the N0574 Trial



RISULTATI ARTICOLO

- *Primary outcome*: riduzioni dei disturbi neurocognitivi con l'uso esclusivo della SRS

A 3 mesi:

- cognitive deterioration in SRS: 63,5% dei pazienti;
- cognitive deterioration in SRS più WBRT: 91,7% dei pazienti.

- *Secondary outcomes*: miglioramento qualità di vita, sopravvivenza e stato cognitivo a lungo termine

A 3 mesi:

- la qualità di vita è migliorata con l'uso esclusivo della SRS ($p=0,001$);
- la sopravvivenza a lungo termine è maggiore nella sola SRS (10,4 mesi vs 7,4 mesi);

CONCLUSIONI

- L'uso della *sola SRS* esita in un minor decadimento cognitivo e nell'assenza dell'evidenza di un aumento della sopravvivenza, coloro che risultino idonei a un intervento di radiochirurgia, dovrebbero essere trattati con tale terapia

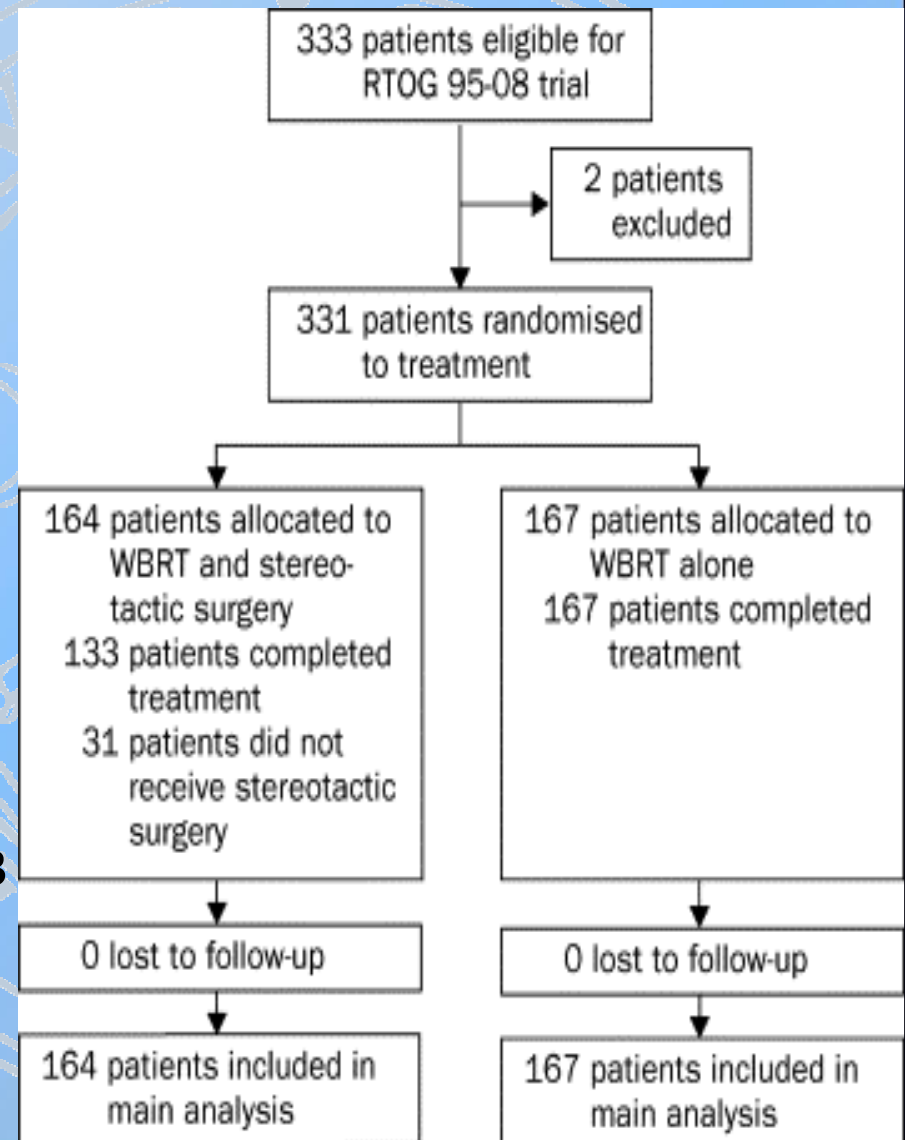
WHOLE BRAIN RADIATION THERAPY WITH OR WITHOUT STEREOTACTIC RADIOSURGERY BOOST FOR PATIENTS, WITH ONE TO THREE METASTASES: PHASE III RESULTS OF THE RTOG 9508 RANDOMISED TRIAL

OBIETTIVO DELLO STUDIO:

- confronto **PANIRRADIAZIONE ENCEFALICA(WBRT) vs PANIRRADIAZIONE ENCEFALICA (WBRT)+RADIOCHIRURGIA (SRS)** in pazienti con metastasi cerebrali (1-3)

METODO DI STUDIO:

- Studio clinico randomizzato (RCT) multi-istituzionale con arruolamento di 333 pazienti con **massimo 3 metastasi** cerebrali (diametro della metastasi più grande **MAX= 4cm**, per le lesioni minori MAX= 3cm).



RISULTATI ARTICOLO

-*Primary outcome*: overall survival

- Nessuna differenza in pazienti con metastasi cerebrali multiple;
- **Miglioramento** in pazienti con **singola** metastasi cerebrale (4,9 mesi vs 6,5 mesi, $p=0,0390$)
- **Miglioramento** in pazienti con singola metastasi cerebrale **appartenente a classe RPA1** (11,6 mesi vs 9,6 mesi $p<0,0001$) (CLASSE RPA1=KPS>70, <65 anni, malattia attiva esclusivamente intracranica, tumore primitivo controllato)

-*Secondary outcomes*:

- **Miglioramento** del KPS – scala di Karnofsky (27% vs 43%, $p=0,03$)
- Riduzione utilizzo di steroidi a 6 mesi
- Nessuna differenza in termini di mental status
- **Miglioramento** del **controllo locale** con riduzione delle recidive (sola WBRT rischio 43% maggiore di recidiva $p=0,0021$)

CONCLUSIONI

- WBRT +SRS più efficace in pazienti con singola metastasi cerebrale
- WBRT+SRS da prendere in considerazione anche per metastasi multiple per miglioramento del KPS

CONCLUSIONI RIADIOCHIRURGIA

Terapia promettente nel trattamento delle metastasi cerebrali perché:

- in grado di **ridurre importanti effetti collaterali** di altre terapie, come il decadimento neurocognitivo conseguente la Whole Brain RadioTherapy;
- vantaggi in termini di **sopravvivenza a lungo termine** e di controllo loco-regionale rispetto ad altre tecniche.



HIGH INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND - HIFU

1950 →
William e
Francis
Fry

NON INVASIVA
→ VANTAGGI

FREQUENZA 0,2 - 4
MHz

INTENSITÀ 1.000-10.000
W/cm²

INTERAZIONE TESSUTI
BIOLOGICI
• TERMICA

SISTEMI DI PUNTAMENTO

- US → USgHIFU
- MR → MRgHIFU

Under
tiss
of

Therapeutic transducer

Imaging
transducer



ARTICOLI SELEZIONATI

Esempio di stringa:

"High-Intensity Focused Ultrasound Ablation"[Mesh] AND "neoplasm metasta*" [Mesh] AND "humans"[MeSH Terms]

Reperti rilevanti:

1. Magnetic resonance-guided focused ultrasound for patients with painful bone metastases: phase III trial results.
2. International consensus on use of focused ultrasound for painful bone metastases: Current status and future directions.
3. High-intensity focused ultrasound provides palliation for liver metastasis causing gastric outlet obstruction: case report

Magnetic resonance-guided focused ultrasound for patients with painful bone metastases: phase III trial results.

- **OBIETTIVO DELLO STUDIO:** Confrontare il **trattamento di metastasi ossee con MRgHIFU vs Placebo**
 - **endpoints primari:** miglioramento del dolore osseo e mantenimento o riduzione dose giornaliera di morfina
 - **endpoints secondari:** un singolo endpoint primario, miglioramento della qualità della vita.
- **METODO DI STUDIO:**
 - campione: 166 pazienti con metastasi ossee dolorose, di cui 53 con cancro primariamente mammario
 - Criteri di inclusione:
 - 1) precedente trattamento radioterapico non ha alleviato il dolore
 - 2) radioterapia controindicata
 - 3) radioterapia rifiutata.
 - randomizzazione: suddivisione nel braccio trattamento e in quello controllo secondo il rapporto 3:1.

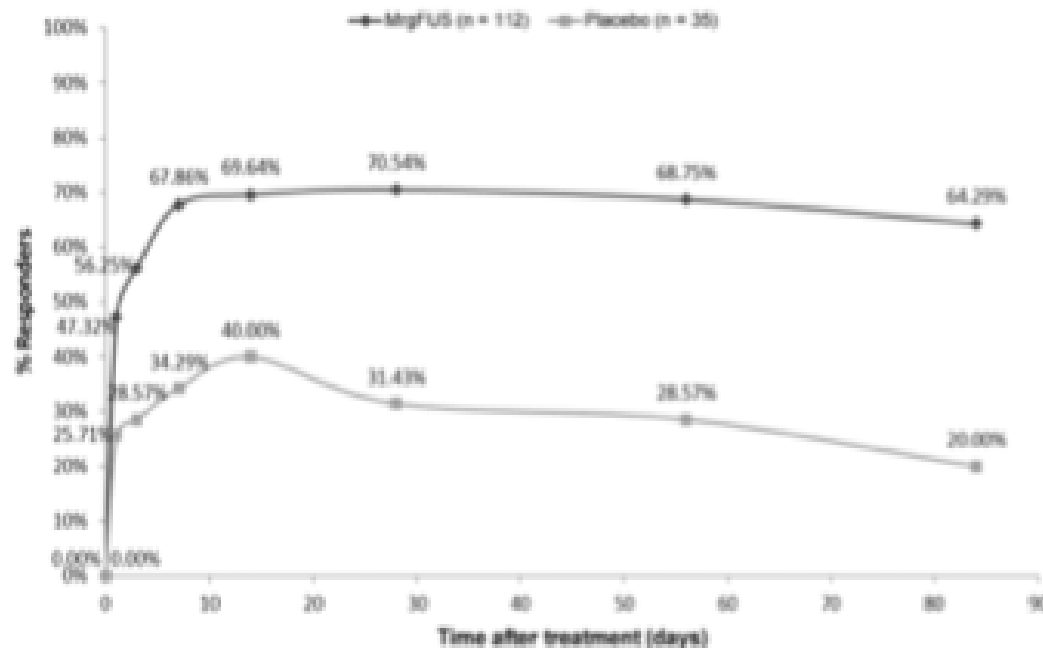


Figure 3. Treatment response per the primary endpoint. Response is defined as a decrease in Numerical Rating Scale for pain (NRS) score by at least 2 points and morphine equivalent daily dose (MEDD) intake that did not increase by more than 25% from baseline. MRgFUS = magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery.

- Risultati:** l'ablazione mediante HIFU si è dimostrata efficace in modo statisticamente significativo secondo tutti gli endpoints. A 3 mesi dalla procedura 64% dei pazienti continuava a beneficiare della terapia, contro il 20% dei placebo.

CONCLUSIONI GENERALI HIFU

L'applicazione dell'HIFU su pazienti con metastasi ossee è un ottimo approccio di seconda linea che **riduce più rapidamente la sintomatologia dolorosa rispetto alla RT e riduce le dosi richieste di morfina o altri antidolorifici.**

Sulla base della letteratura ritenuta valida, la sua applicazione ha dato esiti incoraggianti anche su **metastasi epatiche**, mentre sembrano controverse le applicazioni sull'encefalo e impossibili quelle su polmone.



ELETTROCHEMIOTERAPIA

Combina la somministrazione di un farmaco chemioterapico

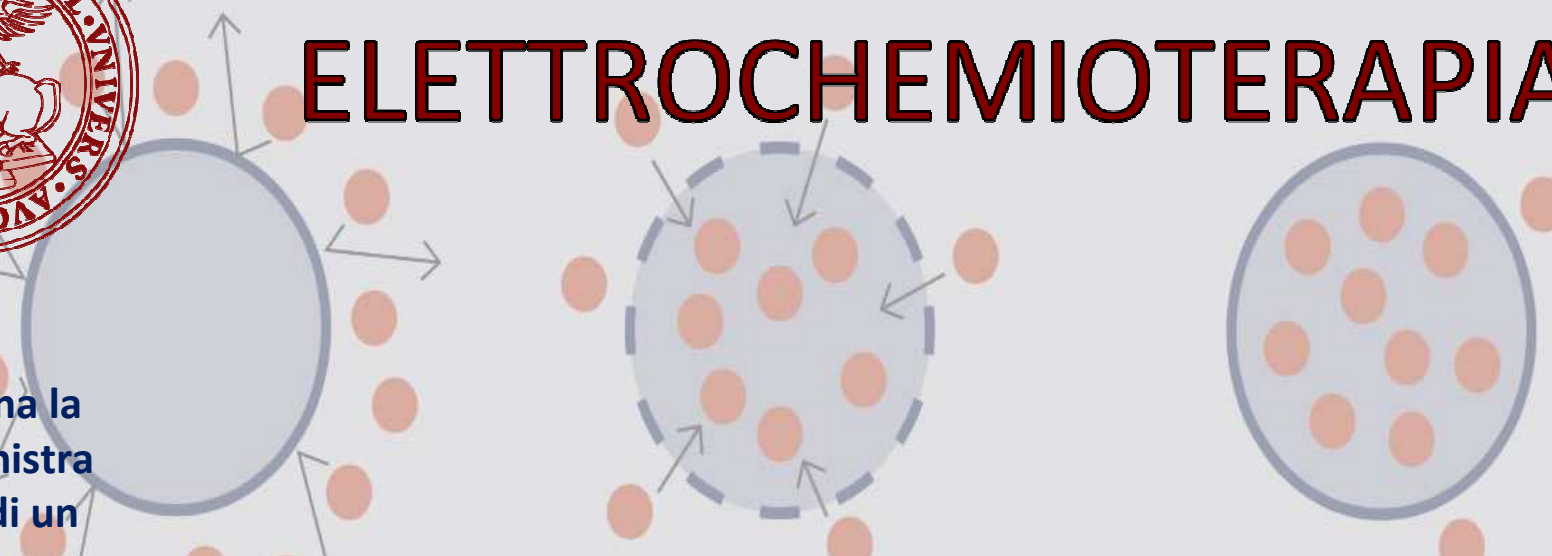
(cisplatino o bleomicina) alla somministrazione di un campo elettrico applicato sulla superficie cutanea.

Elettroporazione reversibile (aumento temporaneo della permeabilità della membrana cellulare)

Applicata su lesioni superficiali → metastasi cutanee o neoplasie primitive della cute

Impiego di dosi più basse di farmaco

Minori effetti collaterali.



FASE 1
Iniezione del chemioterapico

FASE 2
Elettroporazione e diffusione del farmaco.

FASE 3
Chiusura dei pori, segregazione del farmaco, azione citotossica.

ARTICOLI SELEZIONATI

Usando come principale database *PubMed* abbiamo sviluppato la seguente stringa:

"Electrochemotherapy"[Mesh] AND "Breast Neoplasms"[Mesh] AND ("2007/11/05"[PDat] : "2017/11/01"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])

Tra gli **articoli** trovati, abbiamo deciso di sviluppare i seguenti:

TREATMENT EFFICACY WITH ELECTROCHEMOTHERAPY: A MULTI-INSTITUTIONAL PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY ON 376 PATIENTS WITH SUPERFICIAL TUMORS

Campana LG, Testori A, Curatolo P, Quaglino P, Mocellin S, Framarini M, Borgognoni L, Ascierio PA, Mozzillo N, Guida M, Bucher S, Rotunno R, Marengo F, De Salvo GL, De Paoli A, Rossi CR, Bonadies A

ELECTROCHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF CUTANEOUS METASTASES FROM BREAST CANCER: A MULTICENTER COHORT ANALYSIS

Cabula C, Campana LG, Grilz G, Galuppo S, Bussone R, De Meo L, Bonadies A, Curatolo P, De Laurentiis M, Renne M, Valpione S, Fabrizio T, Solari N, Guida M, Santoriello A, D' Aiuto M, Agresti R

TREATMENT EFFICACY WITH ELECTROCHEMOTHERAPY: A MULTI-INSTITUTIONAL PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY ON 376 PATIENTS WITH SUPERFICIAL TUMORS

OBIETTIVO DELLO STUDIO

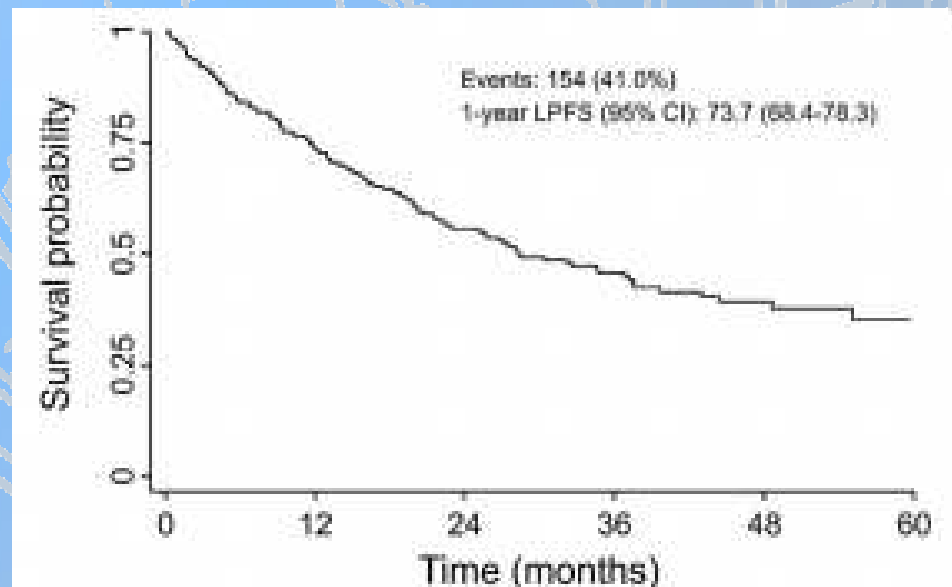
valutare l'efficacia dell'elettrochemioterapia in varie tipologie di tumori della pelle (tra cui metastasi del carcinoma mammario).

METODO DI STUDIO

376 pazienti con neoplasie cutanee arruolati tra il 2008 ed il 2013.

RISULTATI Dopo due mesi **complete response (CR)** nel **60,9%** dei pazienti.

Local progression-free survival (LPFS) ad un anno del **73,7%**, aumento del **Global Health Status medio** da 59,6 a 65,7. L'unico fattore predittivo statisticamente valido per la CR si è dimostrato essere una dimensione < 2 cm²



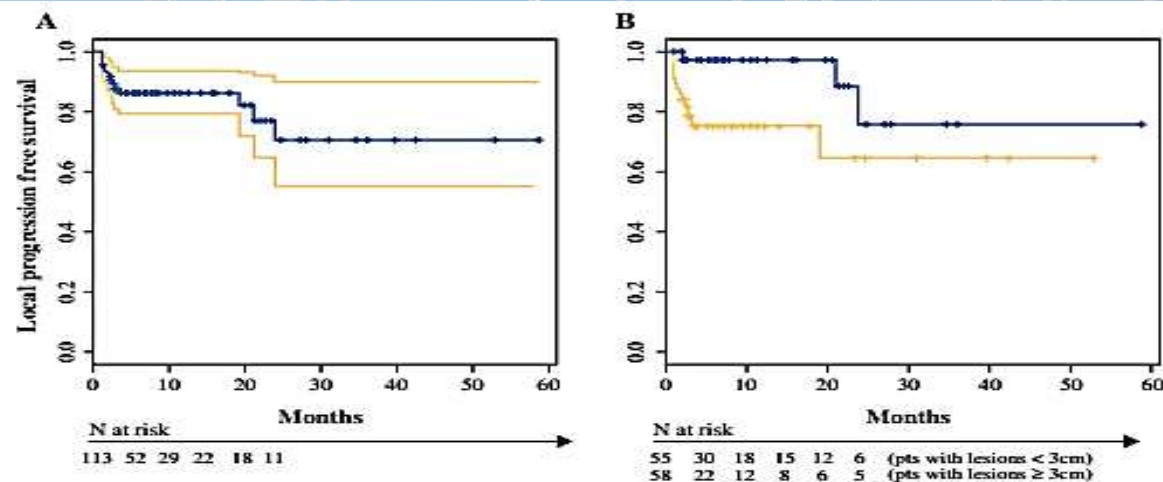
ELECTOCHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF CUTANEOUS METASTASES FROM BREAST CANCER: A MULTICENTER COHORT ANALYSIS

OBIETTIVO DELLO STUDIO: valutare i potenziali fattori predittivi di risposta al trattamento elettrochemioterapico nel tumore mammario metastatico.

METODO DI STUDIO: 125 pazienti con metastasi cutanee arruolate tra il 2010 ed il 2013. Somministrazione di bleomicina (EV o intratumorale) + elettroporazione con elettrodi.

RISULTATI: dopo due mesi dal trattamento la CR è stata del 68,5%, la partial response (PR) del 23,5%, mentre la progressione solo dello 0,9%. La CR risulta maggiore in pazienti con tumore < 3 cm, localizzazione viscerale, ER +

FIG. 2 Tumor control after ECT. Kaplan–Meier curves for LPFS in **a** whole cohort and **b** subgroups of patients with lesions <3 cm (blue line) and \geq 3 cm (yellow line)



CONCLUSIONI FINALI ELETTROCHEMIOTERAPIA

- **Si tratta di un trattamento promettente nella gestione delle metastasi cutanee da carcinoma mammario**
- **Profilo tossicologico favorevole**
- **Particolarmente efficace nel trattamento di metastasi con diametro <2,5 cm**
- **Aumenta l'intervallo libero da progressione di malattia**

CONSIDERAZIONI FINALI SUL CASO CLINICO

- Trattamento di prima linea dovrebbe essere l'**ormonoterapia** (positività recettoriale per ER e PR) → ma resistenza a diversi farmaci (tamoxifene, letrozolo, fulvestrant ed exemestane) → Si potrebbe quindi valutare l'aggiunta di everolimus all'exemestane.
- In sostituzione all'approccio chirurgico non percorribile (trattamento radicale) → "**Stereotactic Body Radiation Therapy**" (SBRT), efficace in caso di malattia oligometastatica (1-3) e di lesioni piccole, con buon controllo loco-regionale e riduzione della tossicità da radiazioni.
- Per **migliorare l'infiltrazione cutanea** → **cicli di elettrochemioterapia**.
- Dal caso proposto → tecniche complementari: numerose sperimentazioni a diversi stadi di nuovi farmaci "targeted therapy" ed anticorpi monoclonali, ad esempio il **Sacituzumab Govitecan** → riduzione del volume delle metastasi (tra cui quelle polmonari).



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!

