

**Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia  
Lezioni di Oncologia - 2017**

# **Oncologia Clinica**

## **Gestione del paziente oncologico**

*Prof Antonio Frassoldati  
Oncologia Clinica – AOU di Ferrara*

# Esordio – dicembre 2012

---

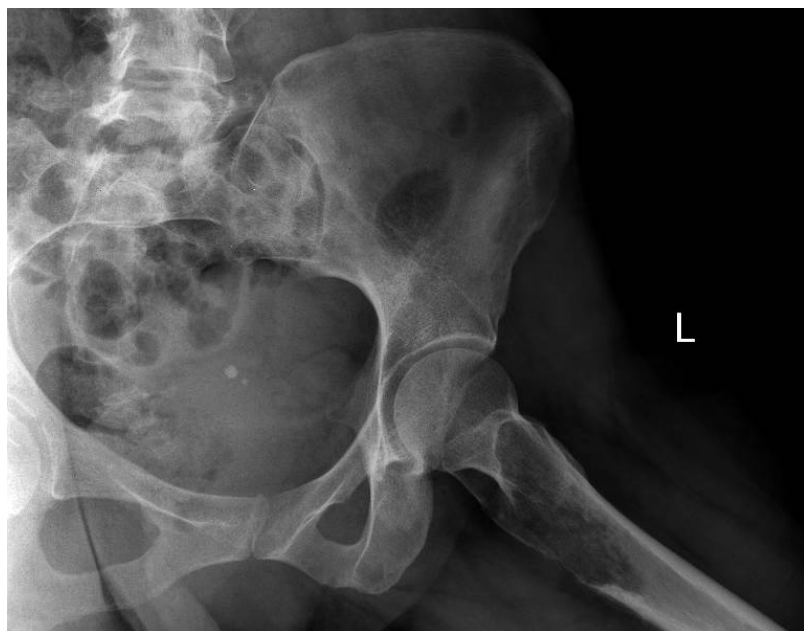
- Maria Luisa, 48 anni, accede al PS per dolore all'arto inferiore sinistro (NRS 6), con limitazione funzionale
- Valutazione del medico PS
  - Modesto edema dell'arto inf sx, > a livello prossimale
  - Dolore evocato dai movimenti attivi e passivi

# Quali indagini?

- Esami di laboratorio
- Ecodoppler AaII
- Rx bacino e femori

## EMOCROMO

GLOBULI BIANCHI :	7.09	x10 <sup>3</sup> /µl	4.00 - 11.00
GLOBULI ROSSI :	4.10	x10 <sup>6</sup> /µl	3.80 - 5.80
HGB :	11.6	g/dl	11.5 - 16.5
HCT :	35	%	40 - 54
MCV :	85	fl	76 - 96
MCH :	28.3	pg	27.0 - 32.0
MCHC :	33.1	g/dl	30.0 - 35.0
PLT :	366	x10 <sup>3</sup> /µl	150 - 450
NEUTROFILI :	4.13	x10 <sup>3</sup> /µl	2.00 - 7.50
LINFOCITI :	2.19	x10 <sup>3</sup> /µl	1.50 - 5.00
MONOCITI :	0.57	x10 <sup>3</sup> /µl	0.20 - 1.00
EOSINOFILI :	0.17	x10 <sup>3</sup> /µl	0.04 - 0.40
BASOFILI :	0.03	x10 <sup>3</sup> /µl	0.01 - 0.10
PT (Quick)	1.14	INR	0.85 - 1.20
FIBRINOGENO :	325	mg/dl	150 - 400
APTT	0.88	ratio	0.85 - 1.20



# I precedenti

---

- Il dolore era iniziato alcuni mesi prima, come dolore in regione coxo-femorale, esacerbato dal carico.
- Aveva eseguito trattamenti presso un osteopata, con peggioramento dei sintomi
- Eritema nodoso in età infantile
- Nessuna copatologia in atto

# Il contesto personale della paziente

---

- Sposata, 2 figli, diploma scuola superiore, casalinga
- Stato pre-menopausale.
- Non ha mai fumato
- Alimentazione regolare e variata. Normale consumo di frutta e verdura.

# La diagnosi clinica

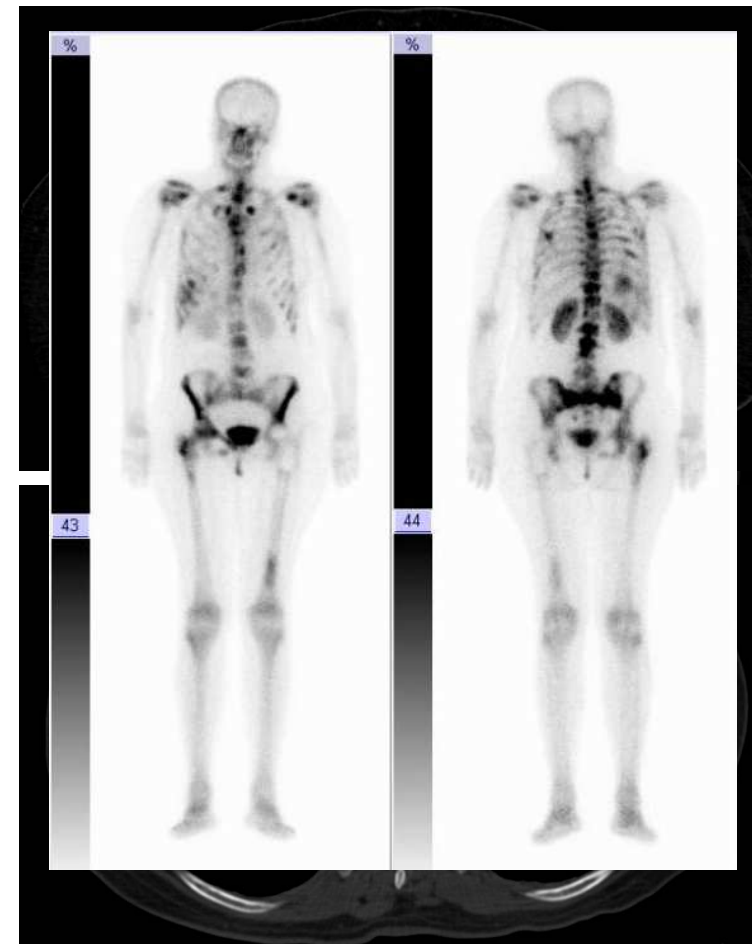
---

## ■ Esame clinico

- Non reperti significativi a torace, cuore ed addome.
- Mammelle: neoformazione dura e fissa, che affiora alla superficie mammaria sinistra a livello del QIE. Presenza di 2 noduli sottoareolari cutanei
- Linfonodi: adenopatia ascellare sinistra, circa 2 cm di diametro, mobile, indolente

# Ricovero urgente in Oncologia

- Quadro di neoplasia mammaria sinistra (cT2 N1), con frattura patologica del femore sinistro e localizzazioni cutanee (M1) – stadio IV
  
- Quali indagini a completamento?
  - Mammografia
  - Biopsia mammaria
  - TAC T/A/P/SNC
  - Scintigrafia ossea
  - ECG ed Ecocardiogramma
  - Esami lab:
    - emocromo FI, coagulazione, funzione epatica e renale, LDH, Na, K, Ca, CA15.3
  - Val. psiconcologica



# Esami laboratorio

<b>GLUCOSIO :</b>	<i>siero</i>	<b>91</b>	mg/dl		70 - 110
<b>UREA :</b>	<i>siero</i>	<b>32</b>	mg/dl		11 - 49
<b>CREATININA :</b>	<i>siero</i>	<b>0.77</b>	mg/dl		0.70 - 1.30
<b>BILIRUBINA TOTALE :</b>		<b>0.52</b>	mg/dl		0.25 - 1.00
<b>ACIDO URICO :</b>		<b>3.0</b>	mg/dl		2.4 - 5.7
<b>SODIO :</b>	<i>siero</i>	<b>142</b>	mEq/l		136 - 146
<b>POTASSIO :</b>	<i>siero</i>	<b>4.6</b>	mEq/l		3.7 - 5.3
<b>CLORO :</b>	<i>siero</i>	<b>102</b>	mEq/l		101 - 111
<b>CALCIO:</b>	<i>siero</i>	<b>2.46</b>	mmol/l		2.15 - 2.55
<b>FOSFORO :</b>		<b>4.00</b>	mg/dl		2.60 - 4.80
<b>FERRO :</b>		<b>127</b>	µg/dl		37 - 145
<b>ALT :</b>		<b>10</b>	U/l		7 - 30
<b>LDH :</b>		<b>260</b>	U/l		240 - 480
<b>ALP :</b>		<b>60</b>	U/l	Adulti	
				Uomini : 40 - 130	
				Donne : 35 - 105	
<b>GGT :</b>		<b>18</b>	U/l		5 - 36
<b>PROTEINE:</b>		<b>6.9</b>	g/dl		6.6 - 8.7
<b>BETA-2-MICROGLOBULINA :</b>	<i>siero</i>	<b>1.10</b>	mg/l		1.16 - 2.52
<b>CA125 :</b>	<i>siero</i>	<b>14</b>	U/ml		< 35
<b>CA 15.3 :</b>		<b>68</b>	U/ml		< 26
<b>CA 19.9 :</b>		<b>7</b>	U/ml		< 27
<b>CEA :</b>		<b>2.3</b>	ng/ml	Non fumatori :	< 3.4
				Fumatori..... :	< 4.3



# Diagnosi istologica

---

- Carcinoma duttale infiltrante, G3, con associato DCIS alto grado, LVI+, PLBC
- Recettori estrogenici 95%
- Recettori progesterone 85%
- Attività proliferativa Ki67: 46%
- HER2 immunoistochimica: score 2+
- HER2 ISH: ratio HER2/Ch17 3,8 (amplificato)
  
- Oggi classificabile come Luminale B HER2+

# La prognosi della paziente

---

- La sopravvivenza mediana dei paz con tumore mammario in stadio IV è compresa fra 12 e 24 mesi
- L'esordio plurimetastatico e la positività di HER2 sono segni di importante aggressività, e rendono più probabile una evoluzione sfavorevole in tempi compresi fra 6 e 12 mesi

# Quali obiettivi del trattamento?

1. Gestione del sintomo (QoL - dolore ed impotenza funzionale, ripristino autonomia)
  1. Farmaci
  2. Radioterapia
  3. Chirurgia e riabilitazione
2. Controllo della crescita neoplastica (riduzione del tumor burden)
  1. Predittività di risposta alle terapie
3. Prolungamento della sopravvivenza [quale?]
  - PFS
  - OS
  - Guarigione



# Quali parametri considerare per decidere la strategia terapeutica

---

- Sensibilità del tumore alle terapie
- Necessità di controllo dei sintomi
- Età e PS
- Rischi di tossicità per copatologie
- Rischio di esito sfavorevole delle terapie
- Gli obiettivi del paziente a la loro realizzabilità (a breve, medio e lungo termine)
- La complessità legata al contesto familiare e logistico

# Le scelte

- Trattamento chirurgico della frattura femorale (stabilizzazione con chiodo endomidollare)
- Radioterapia sulla area di osteolisi
- 1/2013: Trattamento chemioterapico (taxotere settimanale) associato a terapia biologica (doppio blocco del recettore HER2 con 2 anticorpi monoclonali – trastuzumab e pertuzumab)
- Dopo 4 mesi, quadro strumentale di progressione di malattia (pseudoPD?)
- Terapia di seconda linea con capecitabina e lapatinib (inibitore HER2 ed HER1) – sospesa dopo il primo ciclo per tossicità gastrointestinale G4.
- Inizia terza linea con vinorelbina e trastuzumab, con remissione parziale stabilizzata.
- 2/2014: Passa a mantenimento con trastuzumab ed inibitore delle aromatasi [amenorrea dopo il primo ciclo di CT)



# Le condizioni della paziente dopo le terapie

---

- Dolore controllato
- Ripresa della deambulazione, senza appoggi
- Riduzione netta (RP < 80%) della neoplasia mammaria, scomparsa delle adenopatie
- PS 1, con qualità di vita sostanzialmente normale

# La storia continua

---

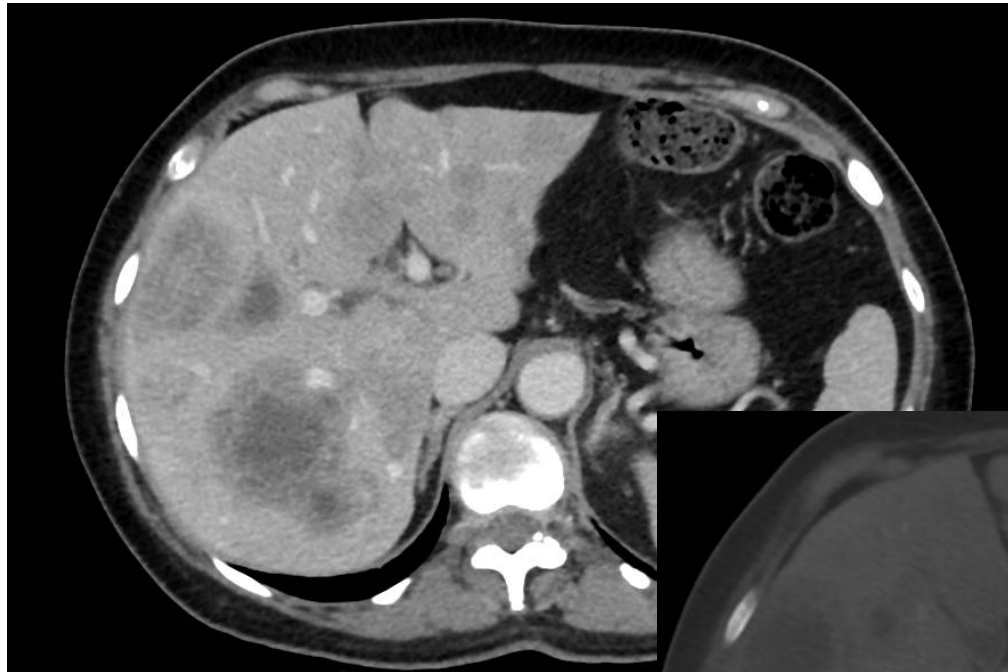
- Ottobre 2014: ricomparsa del dolore alla gamba sin, sospetto per ripresa di malattia
- TAC: rottura del chiodo endomidollare – sostituzione chirurgica
- Permane malattia in risposta stabile
- Intervento di mastectomia sinistra
  - Istologia: residua localizzazione di carcinoma duttale infiltrante, G3, RE PG KI67 HER2
- Prosegue terapia ormonale e trastuzumab s.c

## ..... ancora

- 2/2015: nuovo peggioramento del dolore, ed aumento del ca15.3
- Ristadiazione TC: aumento delle metastasi ossee e comparsa metastasi epatiche
  
- Nuova biopsia?
  - Fegato: infiltrazione di carcinoma mammario, RE PG HER2
  - Riscontro di mutazione di ESR1 (Y537S)
  
- 2/2015: Inizio di nuova terapia con TDM1, con RP clinica.
- 9/2016, ulteriore PD (ossea a D12 [dolore], epatica)



# Progressione di malattia



# Quali obiettivi del trattamento?

1. Gestione del sintomo (QoL - dolore ed impotenza funzionale, ripristino autonomia)
  1. Radioterapia
  2. Vertebroplastica
  3. Farmaci
  4. Chirurgia
2. Controllo della crescita neoplastica (riduzione del tumor burden)
  1. Predittività di risposta alle terapie
3. Prolungamento della sopravvivenza [quale?]
  - PFS
  - OS
  - Guarigione



# La storia continua

- PS 1. forte motivazione a terapia
- 11/2016: RT antalgica su D12 (no vertebroplastica per iniziale interessamento muro posteriore)
- Chemioterapia con doxorubicina liposomiale (richiesta di evitare alopecia) e ciclofosfamide
  - PD dopo 3 mesi
- 1/2017 Ripresa terapia con trastuzumab s.c e capecitabina per os
- TC di controllo: SD ossea, PD epatica

# La storia continua

---

- Nuova biopsia epatica?
  - Fegato: metastasi epatica di carcinoma mammario, RE 99%, PG 54%, KI67 42%, HER2 score 3+
- Proseguire con terapia sistemica?

# Quali obiettivi del trattamento?

1. Gestione del sintomo (astenia) ?
2. Controllo della crescita neoplastica (riduzione del tumor burden) ?
  1. Predittività di risposta alle terapia
3. Prolungamento della sopravvivenza [quale?] ?
  - PFS
  - OS
  - Guarigione

# La storia continua

- PS 2
  - Forte astenia, difficoltà di movimento
  - Forte motivazione
  - Precedenti risposte a terapia
  - PD epatica condizionante la prognosi
- 
- 7/2017: inizia nuovo trattamento di chemioterapia con carboplatino-taxolo e trastuzumab
  - 10/2017: RP epatica, SD ossea
  - PS 1, ripresa dell'autonomia e della deambulazione
  - .... To be continued



# Quali considerazioni

- Prognosi all'esordio sfavorevole
- Importanza della biologia per decidere l'aggressività dei trattamenti
- Durata della malattia metastatica circa 5 anni (ad oggi) – effetto sulla sopravvivenza possibile anche in malattia avanzata ed aggressiva
- Controllo del dolore e mantenimento dell'autonomia: obiettivo possibile
- La malattia può cambiare ed avere risposte diversificate: necessità di monitoraggio della malattia e di adattamento delle terapie
- Terapie di supporto ed il sostegno psiconcologico comunque importanti per la gestione dei sintomi e delle complicanze dei trattamenti, e per un adeguato “coping” verso la propria malattia