

Elettrochemioterapia: quali indicazioni nel 2015?

**METASTASI CUTANEE
DA MELANOMA MALIGNO E
DA CARCINOMA MAMMARIO**

Quale trattamento oncologico?

Dr. Monica Turazza

UO Oncologia-Ospedale «Sacro Cuore-Don Calabria» Negrar

17 giugno 2015

RECIDIVE LOCOREGIONALI

Aumentano progressivamente in numero e dimensioni

Evolvono con ulcerazioni, sanguinamenti, dolore

Rischio di sovrainfezioni con cattivo odore, secrezioni

Visione della malattia

IMPATTO PSICOLOGICO

PREVENIRE

CURARE

MELANOMA

ORGAN	LIKELIHOOD OF SPREADING TO ORGAN
Skin (other areas of the skin), subcutaneous tissue and lymphonodes	50-75%
Lungs and area between the lungs	70-87%
Liver	54-77%
Brain	36-54%
Bone	23-49%
Gastrointestinal tract	26-58%
Heart	40-45%
Pancreas	38-53%
Adrenal glands	36-54%
Kidneys	35-48%
Thyroid	25-39%

Dati dell'American Join Committee for Cancer (AJCC)

SECONDO TUMORE PRIMARIO

Un nuovo melanoma che si sviluppa in un'altra parte del corpo in modo sincrono al tumore primitivo o dopo la completa rimozione chirurgica di questo. Tutti i pazienti che hanno avuto diagnosi di melanoma sono a rischio di sviluppare un secondo «primario», soprattutto se hanno nevi displastici o storia familiare di melanoma.

RECIDIVE LOCO REGIONALI

- 60% dei pazienti sviluppa metastasi a 24-30 mesi (**“spia” di malattia a cattiva prognosi**)
- 63% delle ricadute entro i primi 3 anni di follow up

REGIONALE

Il melanoma ritorna nei linfonodi regionali dopo che il tumore primitivo è stato chirurgicamente asportato.

«IN-TRANSIT»

Rappresenta il 2-31% di sito iniziale di recidiva. Si pensa avvenga una diffusione per via linfatica che si manifesta come noduli cutanei o sottocutanei localizzati fra il sito del tumore primitivo e l'area dei linfonodi regionali. E' piu' comune per i pazienti con melanoma primitivo insorto alle estremita' inferiori.

LOCALE

Il melanoma ritorna su cute o sottocute nel sito primitivo dove era stato rimosso o in stretta adiacenza ad esso (entro 2 cm).

NEL 20% DEI CASI

MALATTIA SINCRONA A DISTANZA

(Melanoma metastatico, interessante altri organi viscerali e/o apparati)

(asintomatica)

PROGNOSI

Sopravvivenza a 5 anni per sedi di ricaduta di malattia	%
Local recurrence	55
Regional node recurrence	51
Systemic recurrence	20

15% di tutti i pazienti con diagnosi di melanoma trattato con chirurgia sviluppano metastasi

(Dati dell'American Join Committee for Cancer (AJCC))

MELANOMA: FATTORI CHE INFLUENZANO LA PROGNOSI

Fattori individuali: sesso, età, sede della lesione

Caratteristiche **microscopiche**

Livello di invasione del derma (LIVELLO DI CLARK) → raccomandato per lesioni non ulcerate dove non è determinato l'indice mitotico, per lesioni $1 \leq \text{mm}$)

Spessore massimo (SPESSORE DI BRESLOW) → $\leq 0.75 \text{mm}$: OS a 5 anni = 95%

Indice mitotico (n.di mitosi/mm²)

Presenza di invasione linfovaskolare o perineurale

Presenza di microsatellitosi

Presenza di infiltrato linfocitario (TILs)

Stadiazione clinica

Stadio I: probabilità di guarigione → 90%

Stadio I-II: percentuale di ricaduta → 36% (63-87% loco regionali)

Stadio IV: sopravvivenza a 5 anni → 5-20%

Presenza di Fattori predittivi «favorevoli» a terapie a target molecolare

Mutazione del gene BRAF

Mutazione del gene NRAS

MELANOMA: FATTORI CHE INFLUENZANO LA COMPARSA DI RECIDIVA

CHIRURGIA (trattamento elettivo «up-front»):

Margini di resezione chirurgica adeguati (1 cm → recidive 1-3%)

Biopsia del linfonodo sentinella (indicata per lesioni superiori a 1mm)

-Eliminazione di una linfadenectomia profilattica che nell'80% dei casi risulterebbe inutile e gravata da comorbidità'

-Riduzione di recidive regionali → < 5%

-Dissezione linfonodale selettiva se N+ (distretti interessati: inguino-iliaco-otturatorio, ascellare, latero-cervicale)

CARATTERISTICHE DELLA MALATTIA:

Spessore secondo Breslow (1-4mm → 15-20% di recidive linfonodali a 5 anni)

Indice mitotico

Presenza di invasione vascolo-linfatica o perineurale

Presenza di ulcerazione

(2-4 mm + ulcerazione → 60% di rischio di sviluppare metastasi ai linfonodi regionali)

TRATTAMENTI ADIUVANTI SISTEMICI: in DISCUSSIONE PER RISCHIO INTERMEDIO/ELEVATO

-stadio I-IIA → osservazione o trial clinici;

-stadio IIA + indice mitotico elevato, spessore > 1.5mm → Interferone alfa

-stadio IIB, IIC, III → trials clinici o osservazione o Interferon alfa per 18-24 mesi per casi selezionati

Radioterapia in pazienti selezionati (margini sub-ottimali, neurotrofismo) → controllo locale

TRATTAMENTI PER LE RICADUTE LOCALI, "IN TRANSIT"

Terapie locali

- **Asportazione chirurgica con margini appropriati (se attuabile)
(da considerare la ripetizione della biopsia del linfonodo sentinella)**
- **Infusioni intralesionali con BCG, IFN alfa, IL-2**
- **Radioterapia**
- **Terapie regionali con tecnica di Infusione o perfusione isolata di lembo
(arto singolo, per ridurre chirurgia di amputazione/mutilazione)**

Terapie sistemiche/trials clinici

TRATTAMENTI PER LE RICADUTE LINFONODALI

- **Asportazione chirurgica radicale (se attuabile)**
- **Radioterapia (in N+ \geq 2 e/o \geq 4cm e/o presenza di estensione extranodale)**

Terapie sistemiche/trials clinici

MELANOMA: TERAPIE SISTEMICHE PER RICADUTE LOCO-REGIONALI NON RESECABILI +/- MALATTIA METASTATICA

Farmaci citotossici (agiscono sulla ciclo di crescita cellulare)

- Dacarbazina
- Temozolamide
- Paclitaxel
- nab-Paclitaxel
- Carboplatino, Cisplatino
- Vinblastina

Immunoterapie (agiscono stimolando il sistema immunitario)

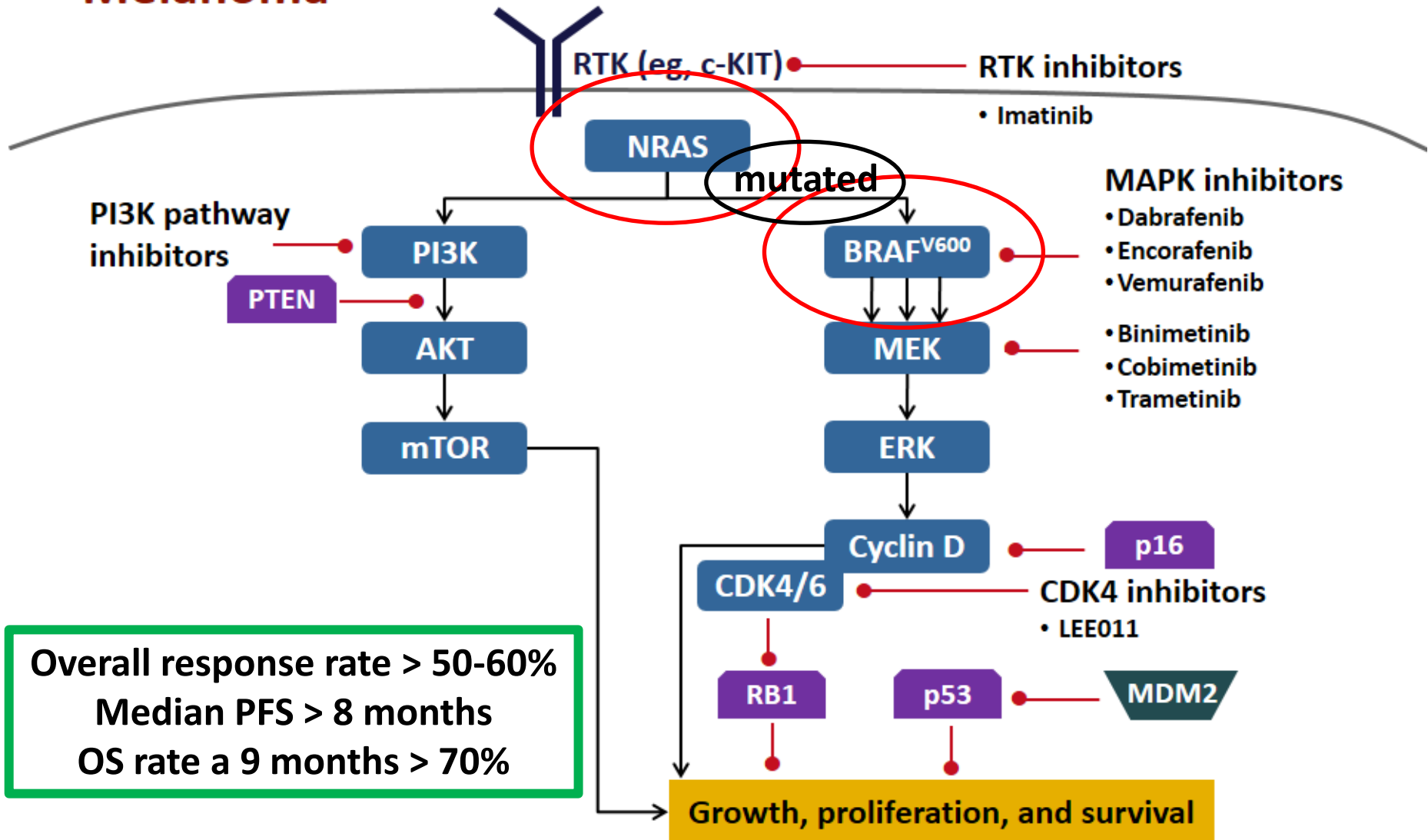
- Interferone alfa
- IL-2
- BCG

Immunoterapie "TARGET" (→TOSSICITA' SU BASE AUTOIMMUNE)

- Ipilimumab, anticorpo monoclonale diretto contro l'antigene CTLA-4 dei linfociti T
- Pembrolizumab, anticorpo diretto contro il PD-1

**Terapie a bersaglio molecolare-TRIALS CLINICI → biopsia per indagini molecolari
CASI SELEZIONATI**

Cell Signaling Pathways and Drug Targets in Metastatic Melanoma



RECIDIVE LOCO REGIONALI DA **CARCINOMA MAMMARIO**

- **10-15% di pazienti con carcinoma mammario stadio I/II**
- **25% di pazienti stadio III**
- **80% entro i primi 2 anni dopo la terapia**
- **Gruppo eterogeneo (per sede, prognosi, caratteristiche isto-immunoistochimiche)**

SECONDO TUMORE PRIMARIO

RECIDIVA REGIONALE

Il carcinoma mammario ritorna nei linfonodi (o compare come noduli sottocutanei) a livello di ascella o fossa sovraclaveare/sottoclaveare o a livello dei linfonodi della catena mammaria interna. La ricaduta è omolaterale all'intervento primario.

RECIDIVA CUTANEA

Ricomparsa di carcinoma mammario senza malattia parenchimale associata.

IBTR (=ipsilateral breast tumor recurrence)

Qualsiasi ricomparsa di carcinoma mammario confermato con referto anatomo-patologico nella stessa mammella precedentemente trattata con chirurgia conservativa.

LOCALE DOPO MASTECTOMIA

Il carcinoma ritorna nella regione mammaria sede della precedente mastectomia (depositi cutanei e/ sottocutanei).

1/3 DEI CASI

malattia sistemica sincrona

Una riduzione del 20% di recidive locoregionali -> 5% di riduzione di mortalità da carcinoma mammario (EBCTCG metanalysis, Lancet 2005)

FATTORI DI RISCHIO PER RECIDIVA LOCOREGIONALE DA TUMORE MAMMARIO

Fattori individuali: età < 40 anni, familiarità, presenza di mutazione BRCA1/2

Caratteristiche isto-immunoistochimiche:

Istologia lobulare

EIC

Invasione linfovascolare

Grading elevato

Recettore HER2 iperespresso

Triple negative

Presenza di necrosi tumorale

Stadio

Tumore di grosse dimensioni

Presenza di metastasi linfonodali

Multifocalità/multicentricità

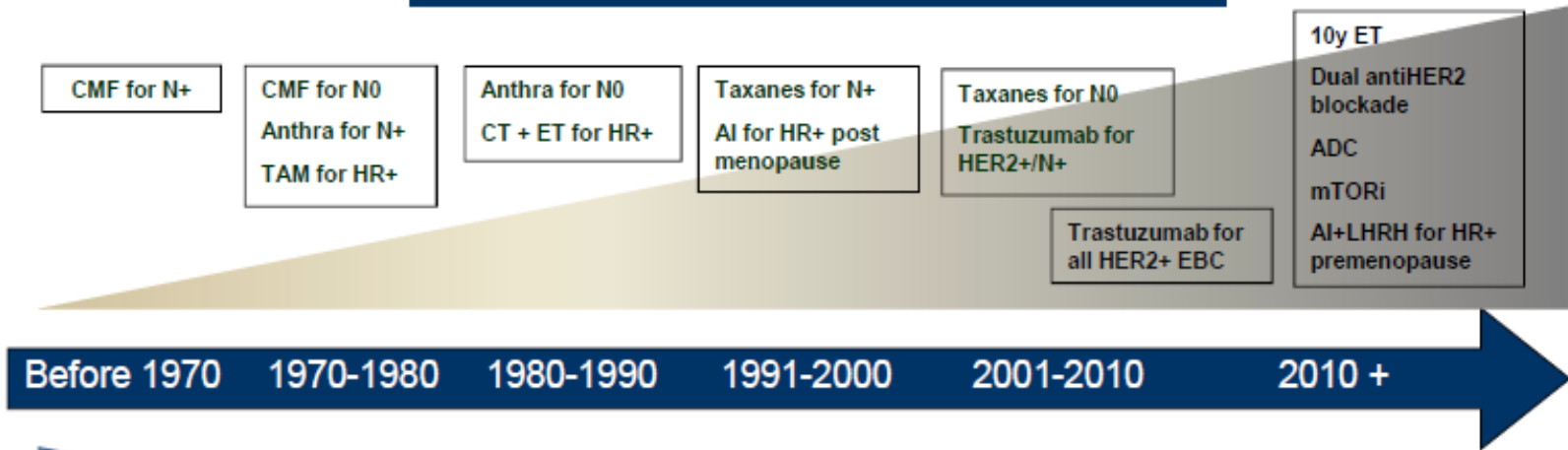
Infiltrazione di cute/parete toracica (T4)

Inadeguatezza delle cure loco-regionali e/o sistemiche adjuvanti

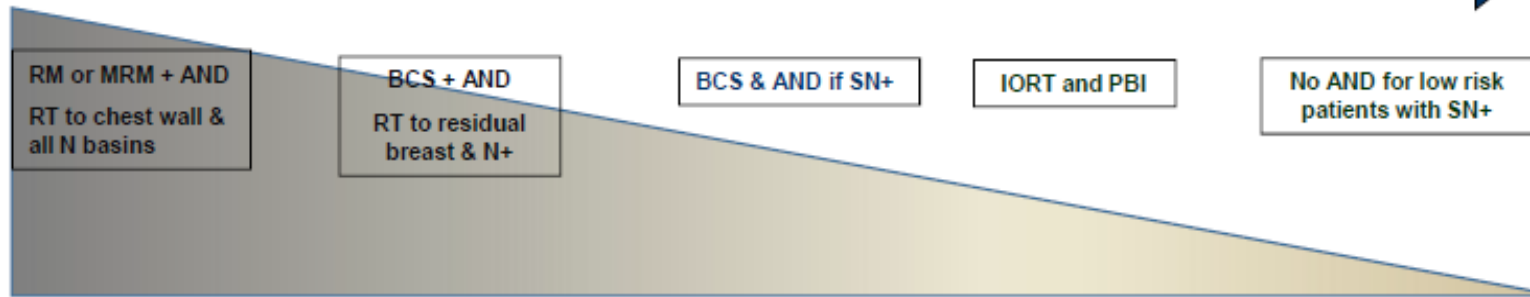
BREAST CANCER MANAGEMENT OVER TIME

who is pursuing personalized cancer treatments?

Evolution of systemic treatments



Evolution of locoregional treatments



Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials



*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)**

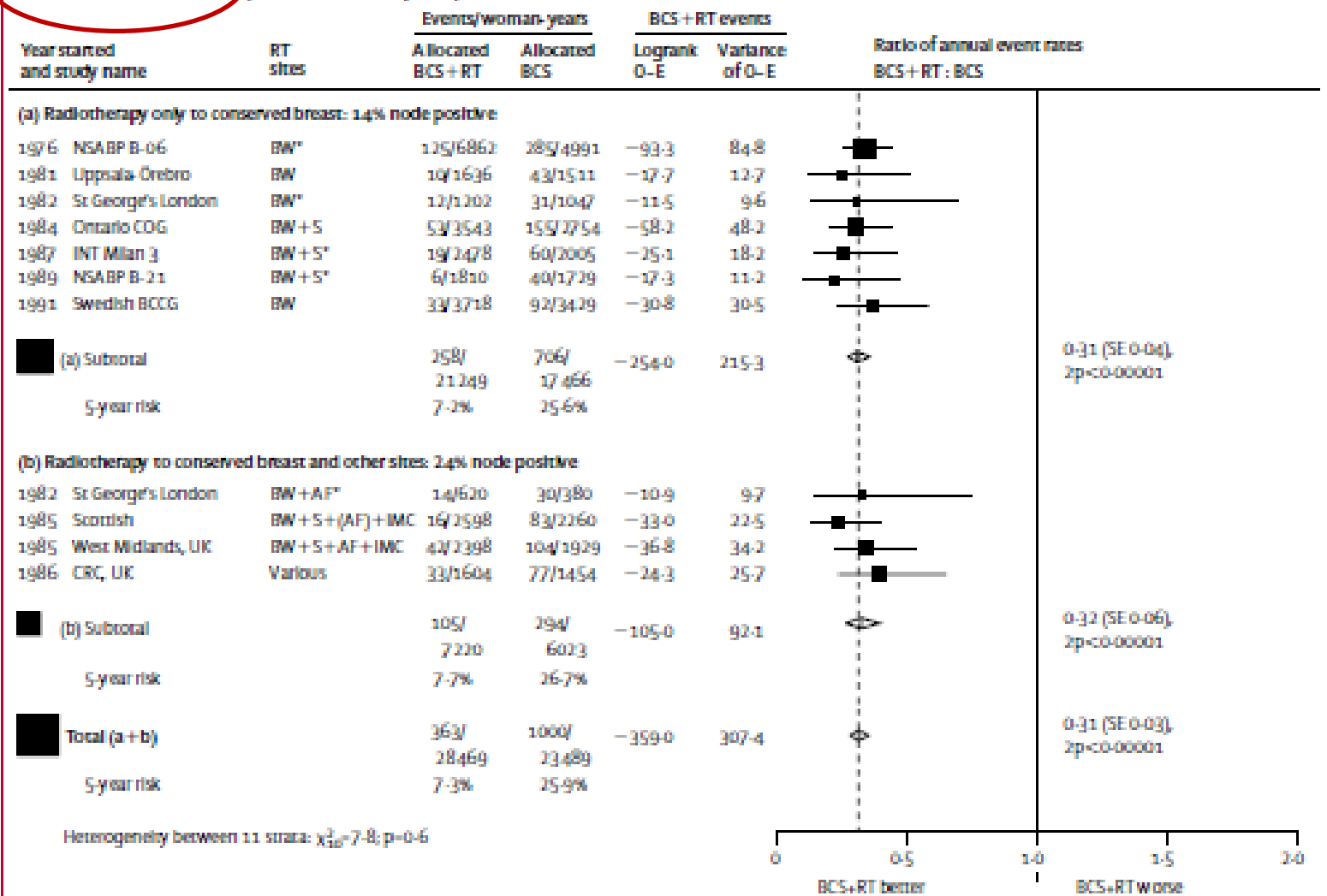
Summary

Background In early breast cancer, variations in local treatment that substantially affect the risk of locoregional recurrence could also affect long-term breast cancer mortality. To examine this relationship, collaborative meta-analyses were undertaken, based on individual patient data, of the relevant randomised trials that began by 1995.

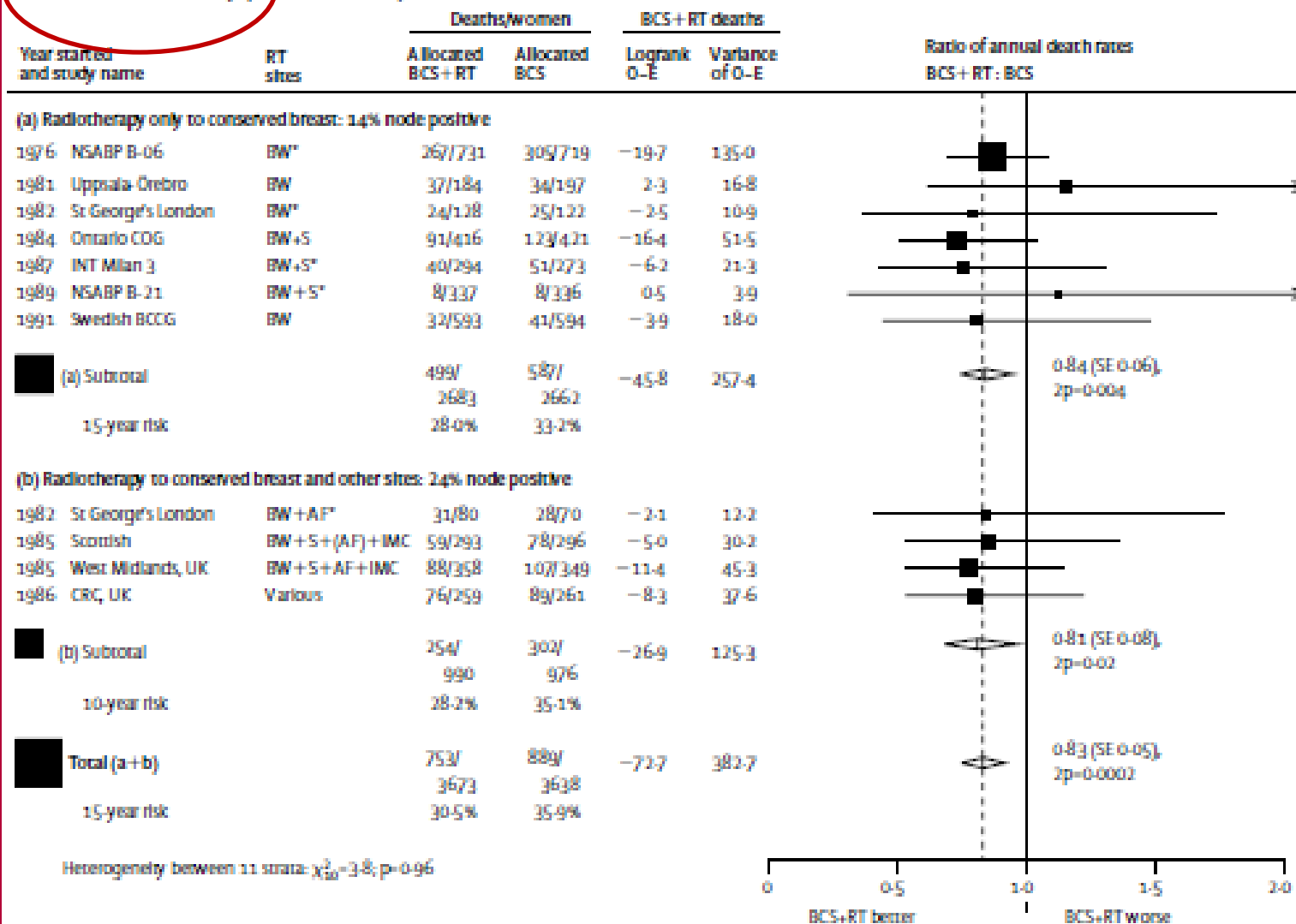
Lancet 2005; 366: 2087–2106

* Collaborators listed
at end of report

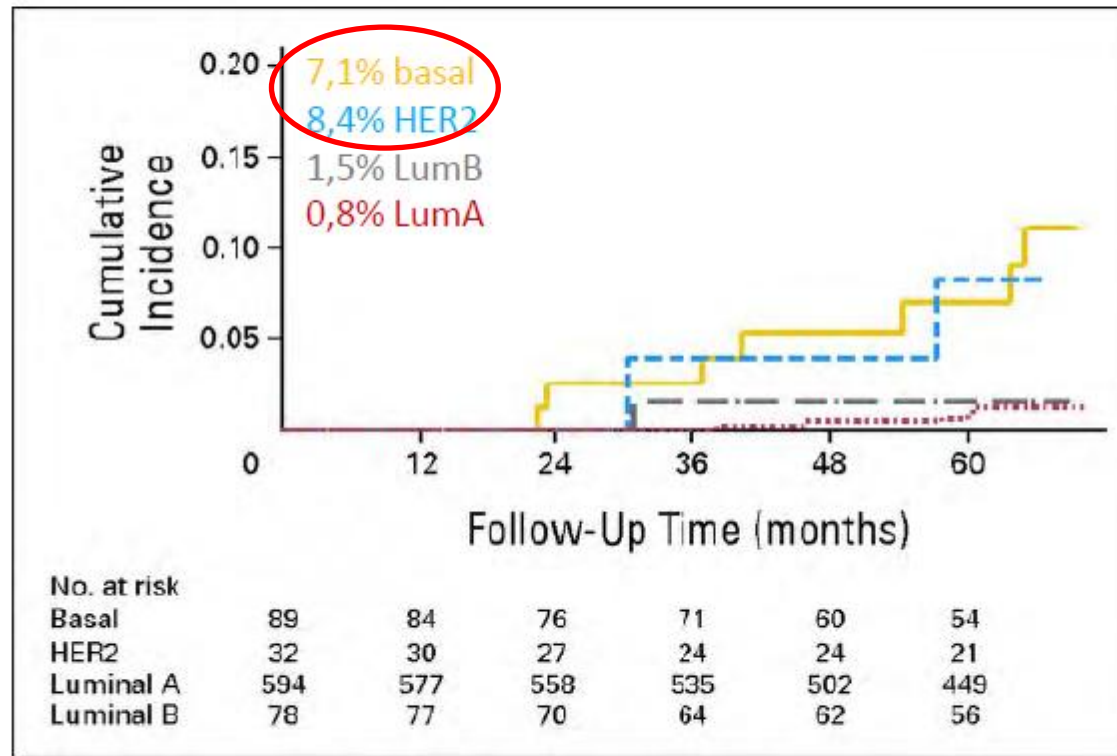
Isolated local recurrence (events/woman-years)



Breast cancer mortality (deaths/women)

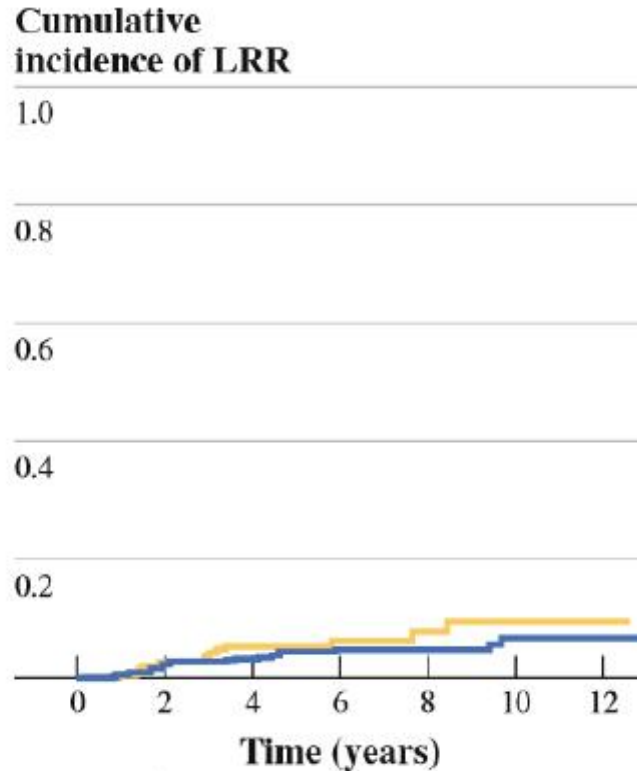


LR risk according to BC subtype



Nguyen P L et al. JCO 2008;26:2373-2378

Breast-Conserving Therapy Achieves Locoregional Outcomes Comparable to Mastectomy in Women with T1-2N0 Triple-Negative Breast Cancer



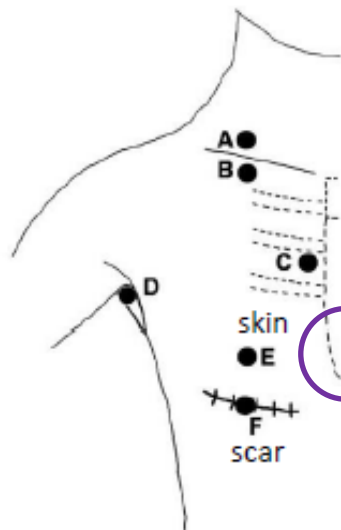
Number at risk

—	448	404	322	220	131	61	12
—	198	173	139	89	56	26	3

Zumsteg Z, Ann Surg oncol 2013

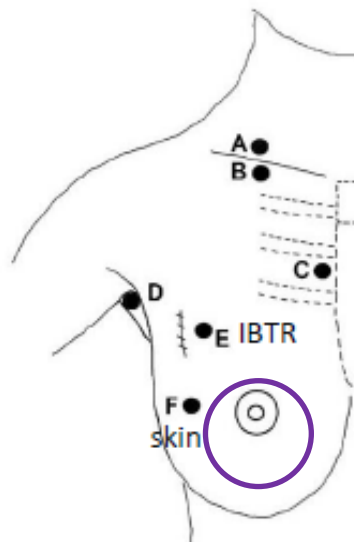
Survival according to LR site

POST- MASTECTOMY



Site of recurrence	Incidence -% at 5 yr. (IQR)	Outcome -% at 5 yr.	
		DFS (IQR)	OS (IQR)
Overall	13 (8-23)	30 (25-37)	35 (27-54)
A	14 (9-28)	13	20 (13-26)
B	1 (0.5-11)	-	-
C	6 (3-10)	28	35
D	8 (6-26)	37	49 (35-50)
E	49 (31-64)	35	29 (24-47)
F	22	-	-
Multiple	16 (14-19)	7 (4-11)	21 (18-23)

POST-LUMPECTOMY



Site of recurrence	Incidence -% at 5 yr. (IQR)	Outcome -% at 5 yr.	
		DFS (IQR)	OS (IQR)
Overall	9.5 (5-14)	59 (48-67)	68 (61-82)
A	7 (3-10)	-	-
B	1	-	-
C	1	-	-
D	14 (8-31)	56 (31-77)	-
E	65 (46-77)	59 (56-84)	64 (55-79)
F	13 (9-17)	22	51
Multiple	8	18	-

Skin Recurrences After Breast-Conserving Therapy for Early-Stage Breast Cancer

By Irene Gage, Stuart J. Schnitt, Abram Recht, Anthony Abner, Steven Come, Lawrence N. Shulman, Jedidiah M. Monson, Barbara Silver, Jay R. Harris, and James L. Connolly

	Skin recurrence (without associated parenchymal disease)	Other breast recurrence (with any parenchymal disease)
Uncontrolled local failure	50%	14%
Syncrone distant metastasis or within 2 months of the recurrence	44%	5%
5-year actuarial rate of development distant metastasis	60%	39%
5-year actuarial survival rates beyond the time of local failure	51%	79%

Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

F. Cardoso^{1,2}, N. Harbeck³, L. Fallowfield⁴, S. Kyriakides⁵ & E. Senkus⁶, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

¹European School of Oncology, Milan, Italy; ²Breast Cancer Unit, Champalmaud Cancer Center, Lisbon, Portugal; ³Breast Center, Department of Obstetrics and Gynaecology, and Comprehensive Cancer Center (CCC LMU), University of Munich, Germany; ⁴Brighton and Sussex Medical School, University of Sussex, UK; ⁵Europa Donna Cyprus, Cyprus; ⁶Department of Oncology and Radiotherapy, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

Table 2. Factors to consider in risk assessment and treatment decision-making for MBC

Disease-related factors	Patient-related factors
Disease-free interval	Patient preferences
Previous therapies and response	Biological age
Biological factors (hormonal receptors, HER-2)	Menopausal status
Tumor burden (number and site of metastases)	Co-morbidities and performance status
Need for rapid disease/symptom control	Socio-economic and psychological factors
	Therapies available in the patient's country

ER/PR/HER2 in mets

- Biopsies of recurrence/metastatic tumor should be taken as a routine procedure and hormone receptors and HER2 status should be re-evaluated since they may potentially improve patient management and survival (Wolff et al; JCO 2014)
- IHC may be negative post antiHER2 therapy
- FISH more sensitive

Switch in the biology of the disease

- Tumor heterogeneity
- Clonal selection due to adjuvant therapies

BIOPSY: DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE TOOL

LOCALY RECURRENCE BREAST CANCER MUST BE TREATED WITH **CURATIVE INTENT**

Annals of Oncology

clinical practice guidelines

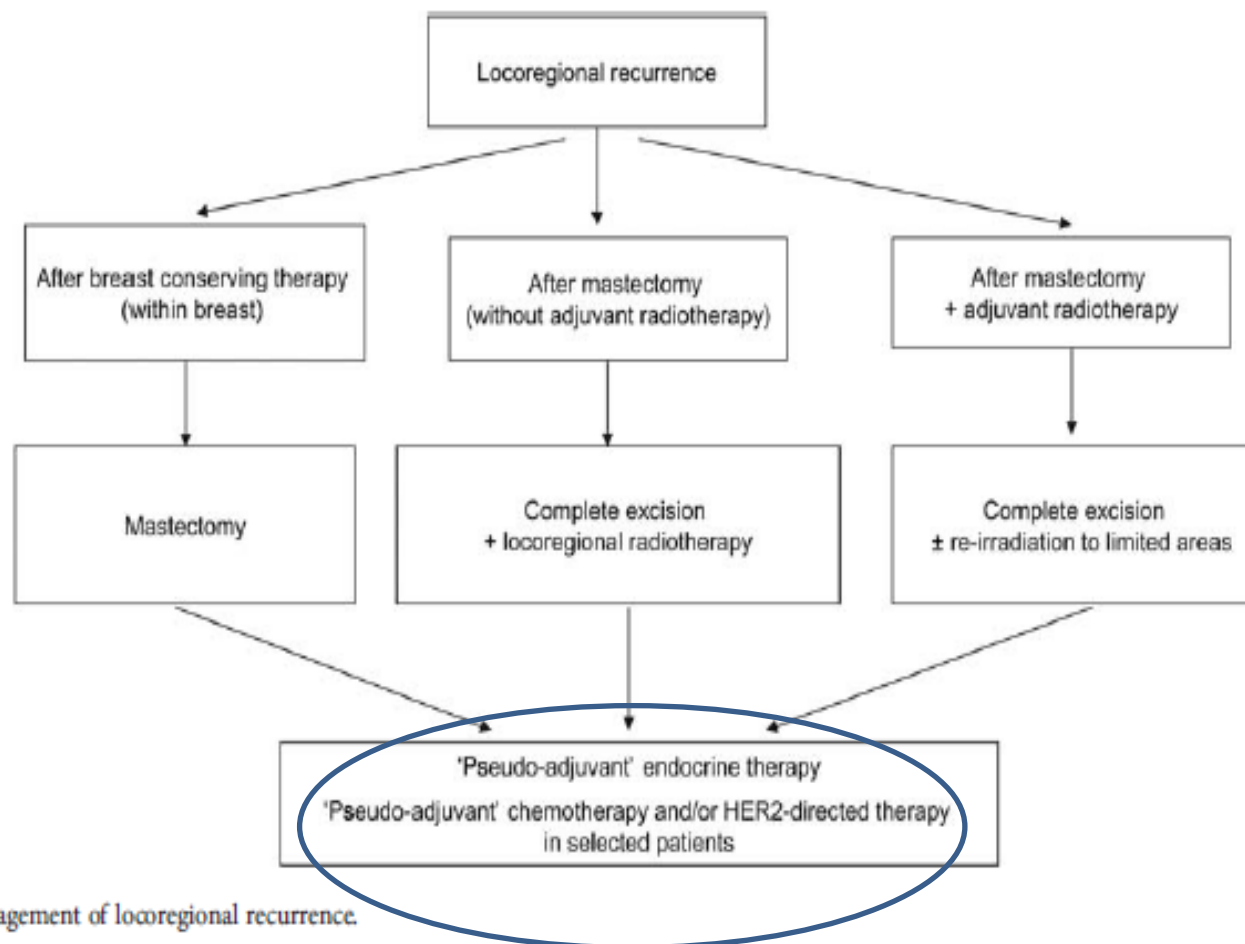


Figure 1 Management of locoregional recurrence.



International Breast Cancer Study Group



Chemotherapy Prolongs Survival for Isolated Local or Regional Recurrence of Breast Cancer: The CALOR Trial

Chemotherapy as Adjuvant for LOcally Recurrent Breast Cancer.
IBCSG 27-02, NSABP B-37, BIG 1-02 (BOOG, GEICAM, IBCSG)

S. Aebi, S. Gelber, I. Láng, S.J. Anderson, A. Robidoux, M. Martín, J.W.R. Nortier, E.P. Mamounas, C.E. Geyer, Jr., R. Maibach, R.D. Gelber, N. Wolmark, I. Wapnir, for the **CALOR** Trial Investigators

STUDIO CALOR



Eligibility criteria

- **First proven ipsilateral local and/or regional recurrence**
 - Breast
 - Chest wall
 - Mastectomy scar and/or skin
 - Axillary or internal mammary lymph nodes

- **Complete gross excision of recurrence**
negative or microscopically involved margins

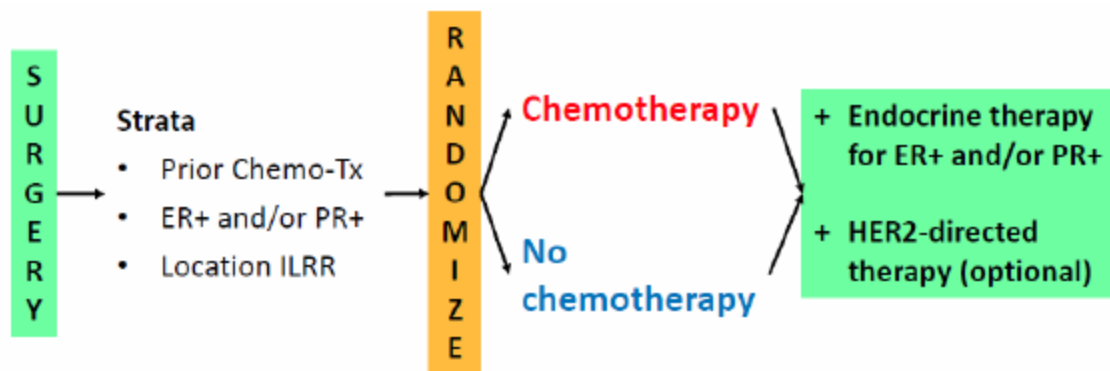
- **No evidence of supraclavicular lymph nodes**

- **No evidence of distant metastases**

STUDIO CALOR



Trial design



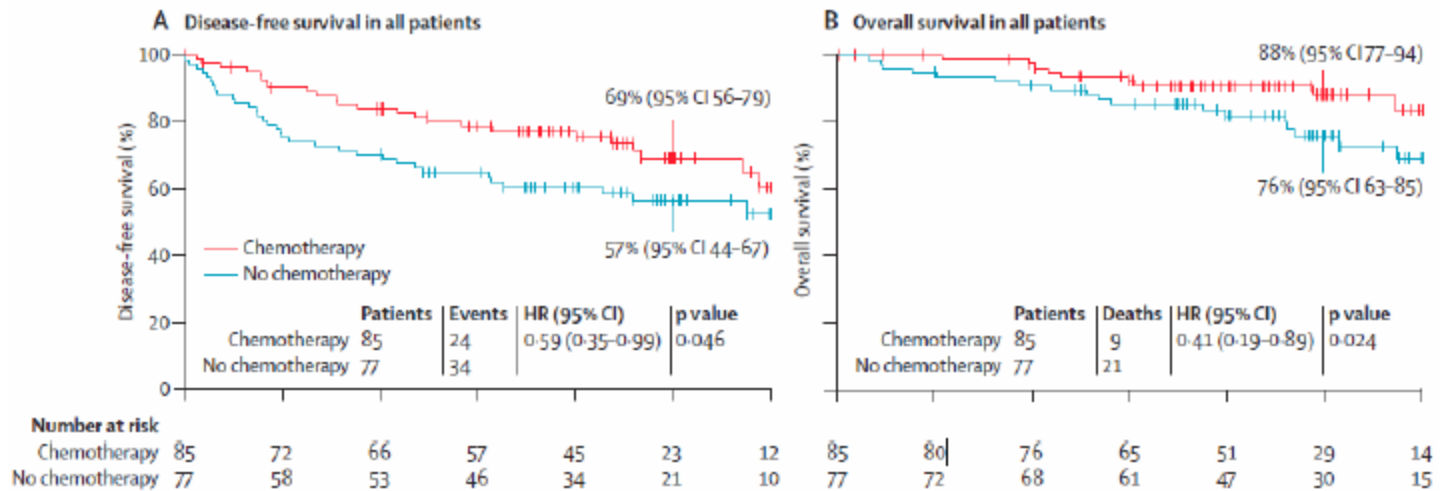
- ◆ **Chemotherapy chosen by investigators**
Recommendation: ≥ 2 drugs, 3 to 6 months of therapy

STUDIO CALOR



Results: all patients

Kaplan-Meier curve of disease free survival and overall survival according to assigned treatment group

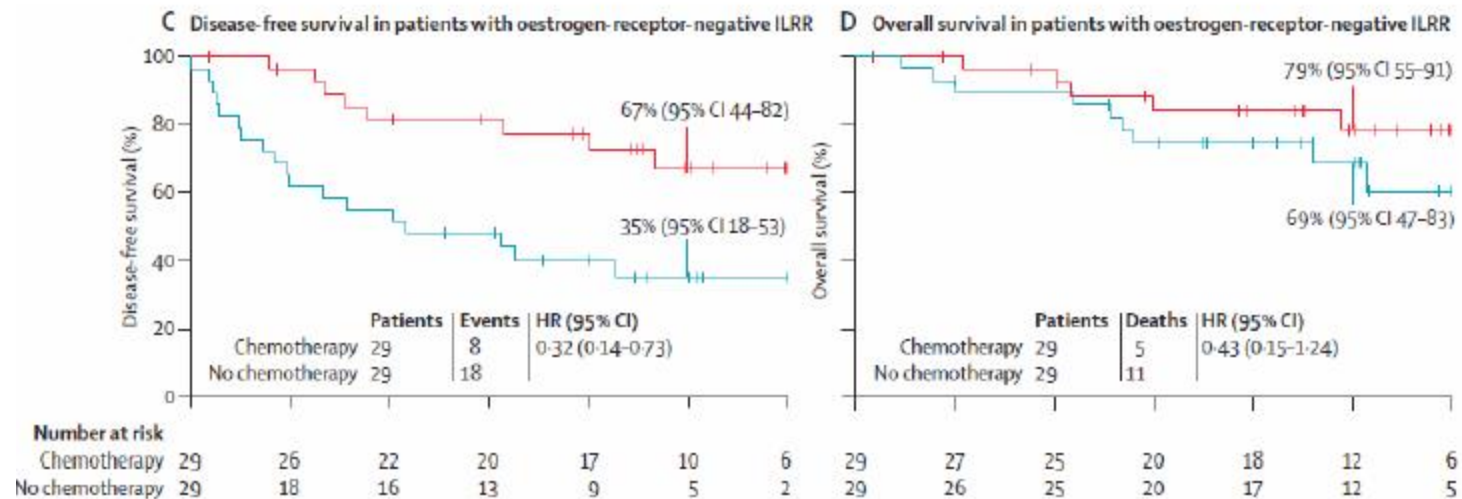


STUDIO CALOR



Results: ER negative ILRR

Kaplan-Meier curve of disease free survival and overall survival according to assigned treatment group



STUDIO CALOR



Results: ER positive ILRR

Kaplan-Meier curve of disease free survival and overall survival according to assigned treatment group

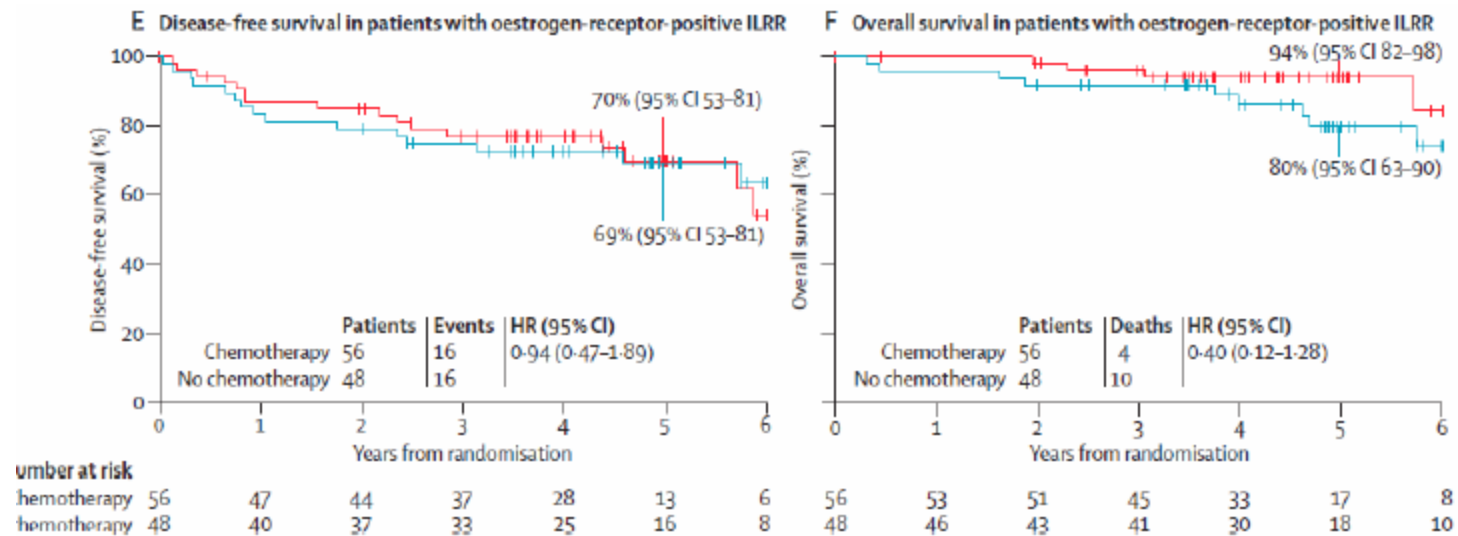


Table 4. Available chemotherapy agents/regimens for MBC

Anthracycline-containing
Doxorubicin or epirubicin monotherapy (weekly or tri-weekly)
Doxorubicin/cyclophosphamide or epirubicin/cyclophosphamide
Liposomal doxorubicin ± cyclophosphamide
Fluorouracil/doxorubicin/cyclophosphamide or fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide
Taxane-containing
Paclitaxel monotherapy weekly
Docetaxel monotherapy tri-weekly or weekly
Abraxane (nab-paclitaxel)
Anthracycline (doxorubicin or epirubicin)/taxane (paclitaxel or docetaxel)
Docetaxel/capecitabine
Paclitaxel/gemcitabine
Paclitaxel/vinorelbine
Paclitaxel/carboplatin
New cytotoxic agents
Eribulin
Ixabepilone (not approved by EMA)
Non-anthracycline-containing
Cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil (CMF)
Platinum-based combinations (e.g. cisplatin + 5-fluorouracil; carboplatin + gemcitabine)
Capecitabine
Vinorelbine
Capecitabine + vinorelbine
Vinorelbine ± gemcitabine
Oral cyclophosphamide with or without methotrexate (metronomic chemotherapy)

TERAPIA SISTEMICA PER IL CARCINOMA MAMMARIO

Table 3. Available endocrine therapies for MBC

Class of agent	
Selective estrogen receptor modulators	Tamoxifen; toremifene
Estrogen receptor down-regulator	Fulvestrant
Luteinizing hormone-releasing hormone analogues	Goserelin, leuprorelin, triptorelin
Third-generation aromatase inhibitors	
Non-steroidal	Anastrozole, letrozole
Steroidal	Exemestane
Progestins	Medroxyprogesterone acetate; megestrol acetate
Anabolic steroids	Nandrolone decanoat
Estrogens	Estrogens

«Target molecular therapy»

-Anti Her2

-mTor

-antiCD4/CD6

FACTORS AFFECTING SURVIVAL FOLLOWING FIRST LOCO REGIONAL RECURRENCE AFTER SURGICAL MANAGED BREAST CANCER

TREATMENT MODALITY	MEDIAN SURVIVAL (months)	
Surgery	65	(p= 0.002)
No surgery	17	
Multimodality therapy	48	(p< 0.001)
Single modality therapy	12	

C.L Crutcher, A.B Chapgar et al. J Surg Res. 165(2), 2010

L'adeguatezza del trattamento della recidiva loco-regionale impatta sulla relapse-free survival e sulla disease-specific survival.



Indispensabile un adeguato "management" per la ricaduta loco-regionale



**COORDINAMENTO
MULTIDISCIPLINARE**



Ottimizzare i tempi di diagnosi e cura

Adeguare le strategie

- **corretta stadiazione**
- **biopsie su metastasi per tipizzazione con ricerca di mutazioni predittive**

Applicare soluzioni terapeutiche integrate

(chirurgia, radioterapia, terapie sistemiche/"target therapy")



Grazie dell'attenzione