



Con il Patrocinio di



Associazione Italiana
Radioterapia e Oncologia clinica



II° CONGRESSO NAZIONALE



NSCLC avanzato: quali novità nel 2018?



NEGRAR | Centro Formazione
30 Ottobre 2018 | IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria

Trattamento della malattia avanzata oncogene-addicted: Caso Clinico

Paolo Bironzo
Dipartimento di Oncologia
Università degli Studi di Torino
AOU S Luigi Gonzaga – Orbassano (TO)

Caso clinico

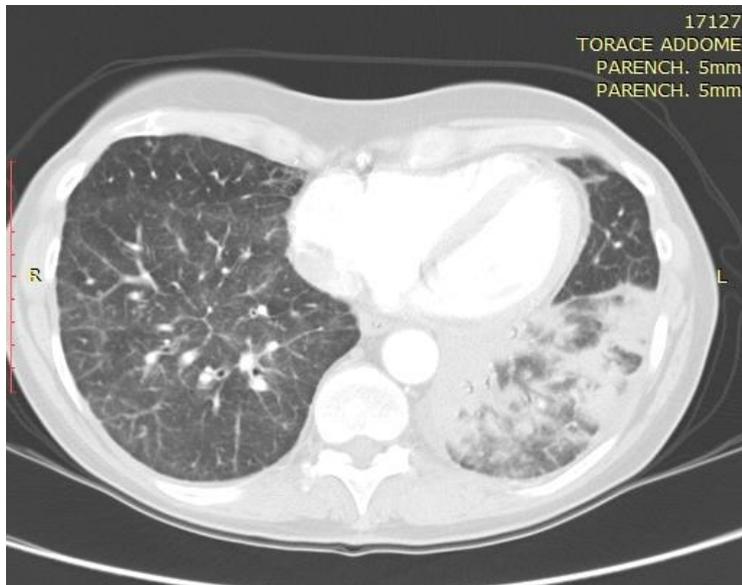
Sig.ra Z.S., 61 anni.

APR: ipertensione arteriosa in terapia con ramipril, pregresso crolli vertebrali su base osteoporotica per cui eseguite numerose vertebroplastiche (T8,T9,T10,T11, L1).

Non fumatrice, non esposizione a fumo passivo né esposizione professionale

Nel novembre 2012, durante ricovero per dispnea, riscontro di lesione polmonare inferiore sx.

TC cranio + addome completo (23/11/12): “grossolana consolidazione del LISx di circa 6 x 3 cm con aree consolidative limitrofe; nello sfondato costo-frenico controlaterale, presente nodo di 19 mm. Ispessimento interstiziale ai campi medio-inferiori bilateralmente. NED addome ed encefalo. Il quadro depone per lesione produttiva polmonare del LISx con fenomeni linfangitici bilaterali e nodo controlaterale”





Caso clinico

Alla prima visita oncologica, condizioni generali buone. PS 0 sec ECOG. Non algie.
Tosse scarsamente produttiva. Dispnea G1.
Posta indicazione a completamento ad FNA diagnostica transtoracica TC-guidata.



FNA TT TC-guidata (26/11/12):

ORGANO/TESSUTO/SEDE DEL PRELIEVO:
Frustolo di neoplasia polmonare.

DIAGNOSI:
Adenocarcinoma infiltrante.

REPERTO:
Un frustolo cilindrico della lunghezza di cm 1.

SNOMED:
T-28000 M-81403

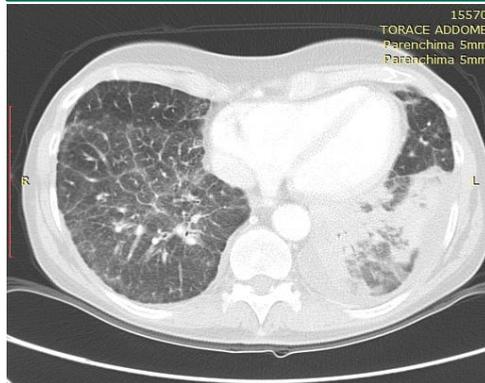
Richiesta valutazione mutazioni attivanti di EGFR.
Iniziata premedicazione con VitB12 e acido folico.

Caso clinico

Pervenuto esito analisi EGFR: wild type.
Iniziata pertanto chemioterapia di I linea sec schema
Cisplatino 75 mg/m² e.v. + Pemetrexed 500 mg/m² e.v. g1
ogni 21 gg



Alla ristadiazione di malattia dopo 2 cicli (22/01/13):
progressione in sede polmonare sx; comparsa di versamento
pleurico bilaterale (> a sx) e comparsa di secondarietà
cerebellare dx priva di edema significativo (singola lesione
confermata in RM).



Eseguita FISH per ALK: positiva per riarrangiamento.

Caso clinico

Condizioni cliniche buone, PS 0 sec ECOG.
Non particolari disturbi riferiti.
Iniziato trattamento con **Crizotinib** 250 mg
BID (28/02/2013)



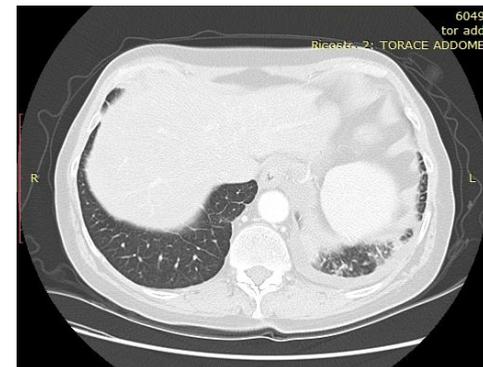
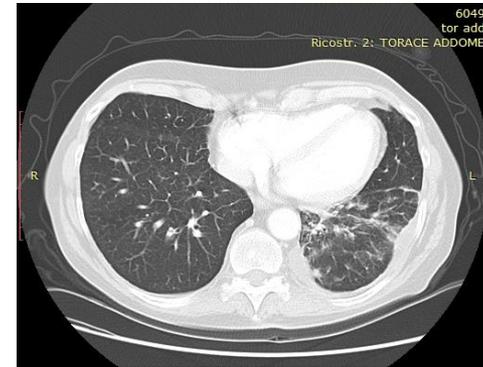
TC T+AC del 22/05/13: “sensibile riventilazione
alla base sx; regredito il versamento pleurico dx e
riduzione delle adenopatie mediastiniche”.
RM encefalo del 06/05/13: lieve incremento della
lesione cerebellare dx.



Buona tolleranza al trattamento, fatta eccezione per
nausea G1 per cui prescritta metoclopramide a.b.
con beneficio. Non sintomatologia neurologica.



In data 5/03/13 eseguita SBRT in sede cerebellare
dx (DFT Gy).
Proseguito crizotinib 250 mg BID.



Caso clinico

TC tb del 10/03/14 : «comparsa di lesioni occipitale sx (4 mm) e cerebellare dx (3 mm), sospette per secondarie; stabilità dei restanti reperti noti».

RM encefalo del 20/03/14: « presenza di aree di enhancement di mdc in sede cerebellare dx, corpo calloso, sede frontale dx»



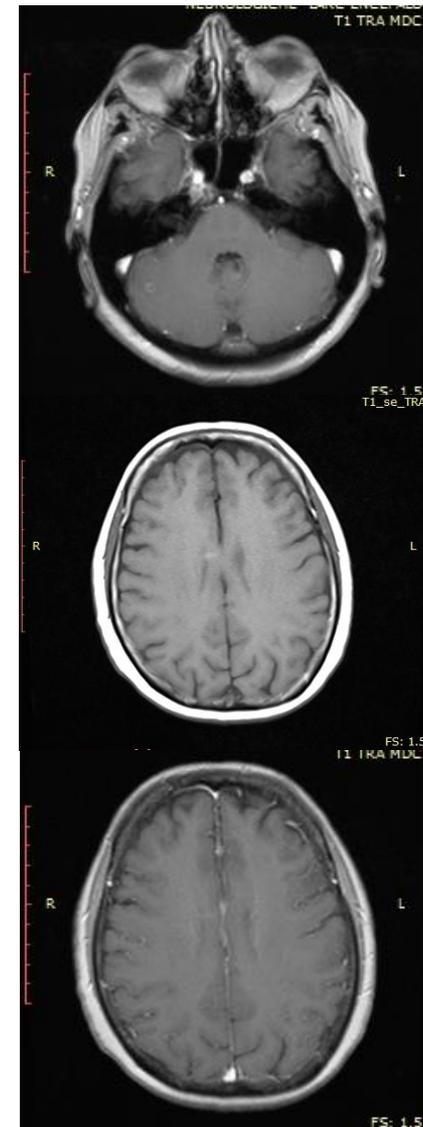
Condizioni cliniche buone, discreta tolleranza al trattamento (nausea G1, vomito G1). Non disturbi di nuova comparsa.



Posta indicazione a WBRT, eseguita dal 04/04/14 a 17/04/14. Prosegue crizotinib.



Dall'aprile 2014 al febbraio 2015, sostanziale stabilità dei reperti. Quadro clinico stabile (PS 1-2 sec ECOG).



Caso clinico

Febbraio 2015: comparsa di algie dorsali per cui eseguiti accertamenti con riscontro alla RM colonna di alterazioni ossee in D2 e D8, con iniziale deformazione del midollo (reperito dubbio: infiammatorio? Secondarietà?)



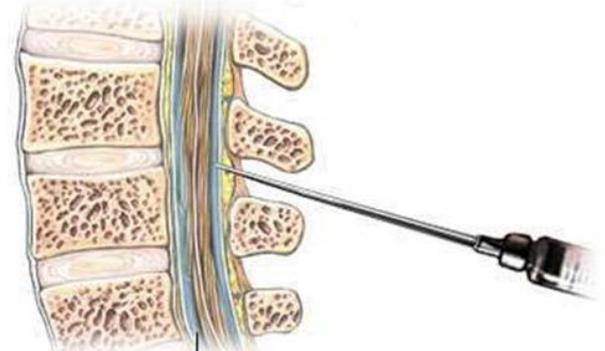
Condizioni cliniche discrete. PS 1 sec ECOG. Lieve rallentamento ideo-motorio (esiti di WBRT associati a componente iatrogena?). Adeguata terapia antalgica ed avviato trattamento con **acido zoledronico** 4 mg e.v. ogni 28 gg (20/04/15).



Ad ottobre 2015 ricovero presso il nostro reparto di degenza per scadimento delle condizioni generali, nausea e vomito.

Ristadiazione di malattia: stabilità dei reperti con solo lieve incremento delle note alterazioni in D2 e D8; comparsa di **TEP**.

Dopo valutazione collegiale con colleghi neurologo e radioterapista, eseguita puntura lombare con riscontro di **cellule di adenocarcinoma**.





Caso clinico

Condizioni cliniche appena discrete, PS 2-3 sec ECOG. Non posta indicazione a RT ossea per l'asintomaticità della paziente e le condizioni cliniche

Proseguito crizotinib con indicazione a ristadiatione dopo 2 mesi.

Impostata EBPM a dose scoagulante.

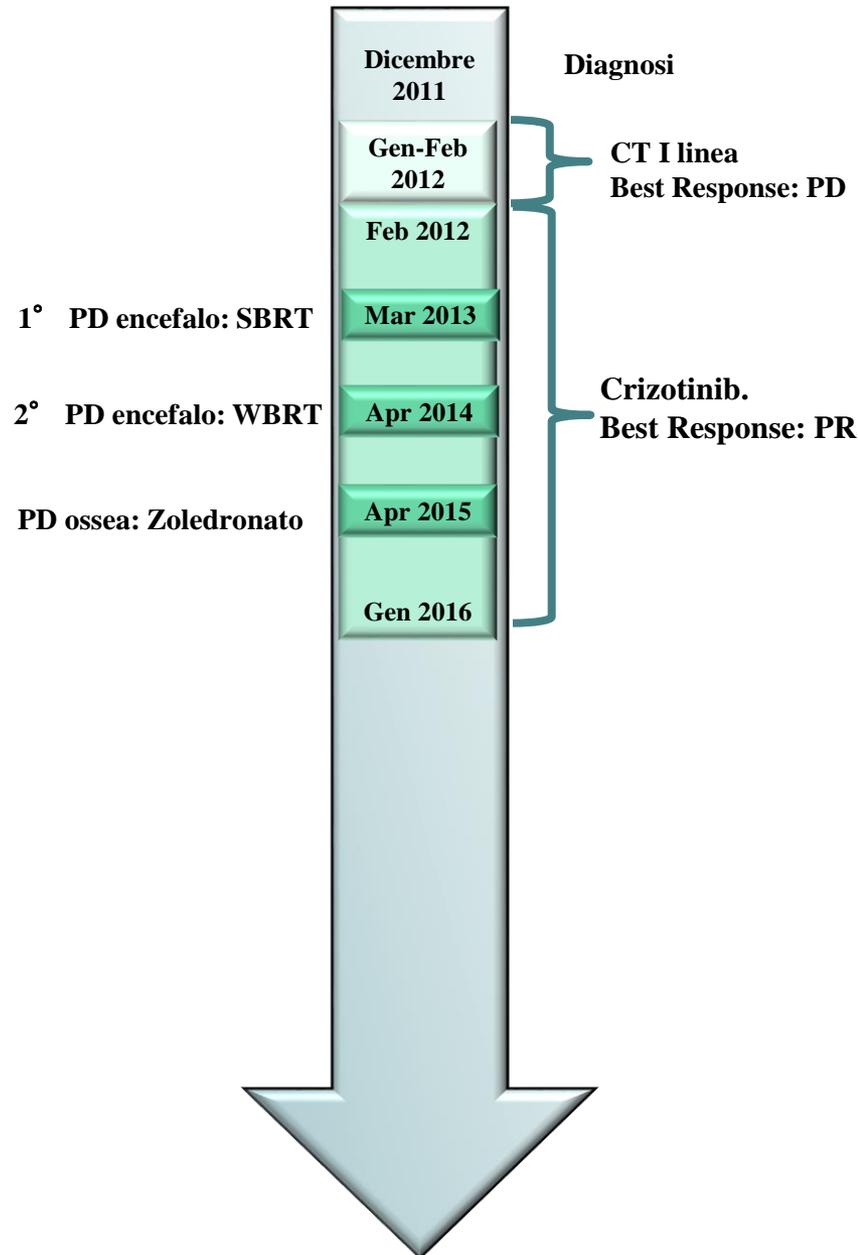


TC del 11/12/2015: comparsa di versamento pleurico parieto-basale sx con associati fenomeni disventilativi.

Condizioni cliniche stabili, non nuovi disturbi. PS 2 sec ECOG.

Che cosa fare?

- Toracentesi e prosecuzione crizotinib?
- Chemioterapia?
- Nuovo TKI?



Caso clinico

Richiesto **Ceritinib** ad uso nominale, iniziato il 12/01/2016 al dosaggio di 750 mg.

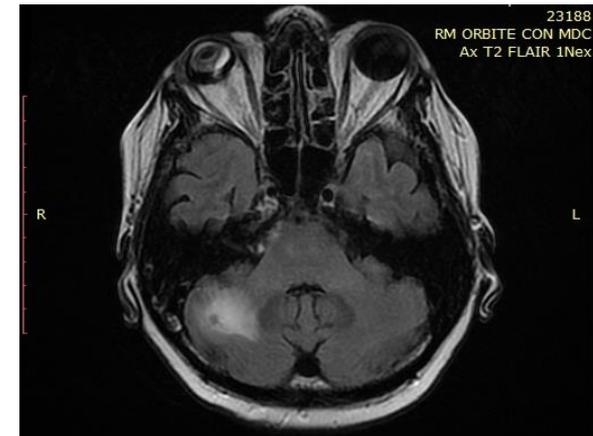
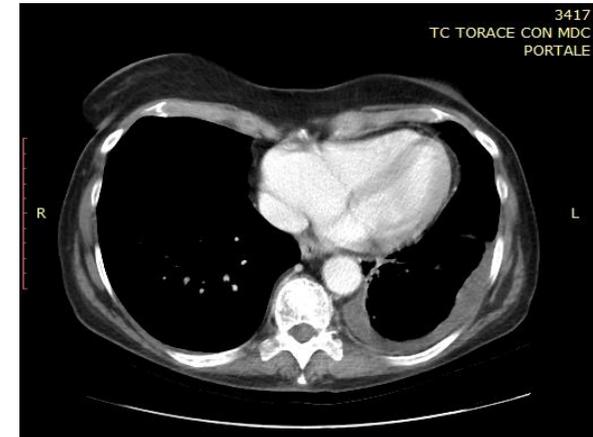


TC torace + addome completo del 09/02/16: lieve incremento del versamento pleurico sx, stabili i restanti reperti.

RM encefalo del 04/02/16: incremento della lesione cerebellare dx (8 m) ora con edema perilesionale.
Ematochimici: ipertransaminasemia G1.



Condizioni cliniche stabili. PS 2 sec ECOG. Lieve peggioramento neurologico con saltuari episodi di vomito. Attivata ADI per terapia infusionale (steroidi e mannitolo) con parziale miglioramento della sintomatologia.



Caso clinico

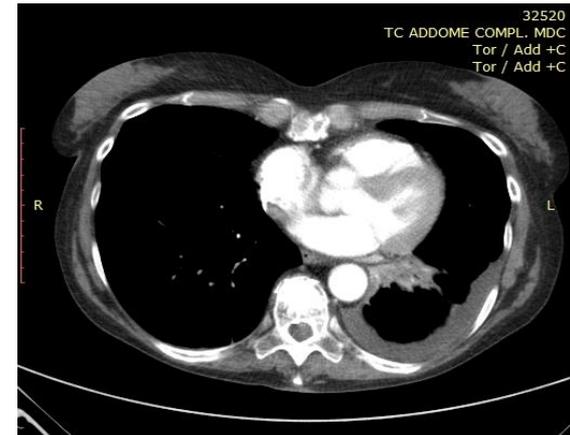
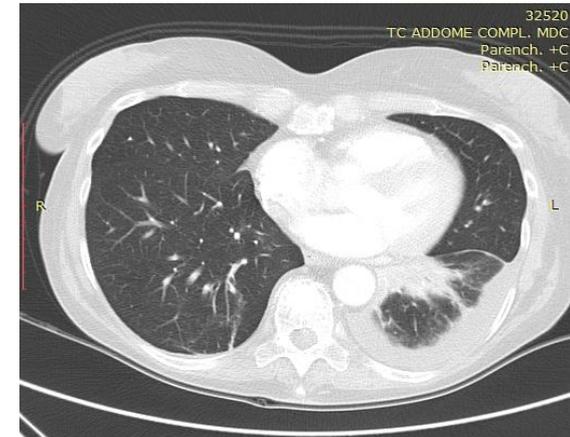
Aprile 2016: ricovero in Medicina Interna per scadimento delle condizioni generali, ipertransaminasemia G3, scompenso glicemico, piastrinopenia G2. Sospeso Ceritinib.



TC 19/04/16: comparsa di area consolidata alla base polmonare sx con atelettasia parziale; lieve incremento del versamento sx; stabile ile quadro encefalico.



Alla dimissione, condizioni cliniche appena discrete, PS 2. Migliorati ematochimici (ipertransaminasemia G1). Sostituita EBPM con fondaparinux. Ripreso Ceritinib 750 mg.



Caso clinico

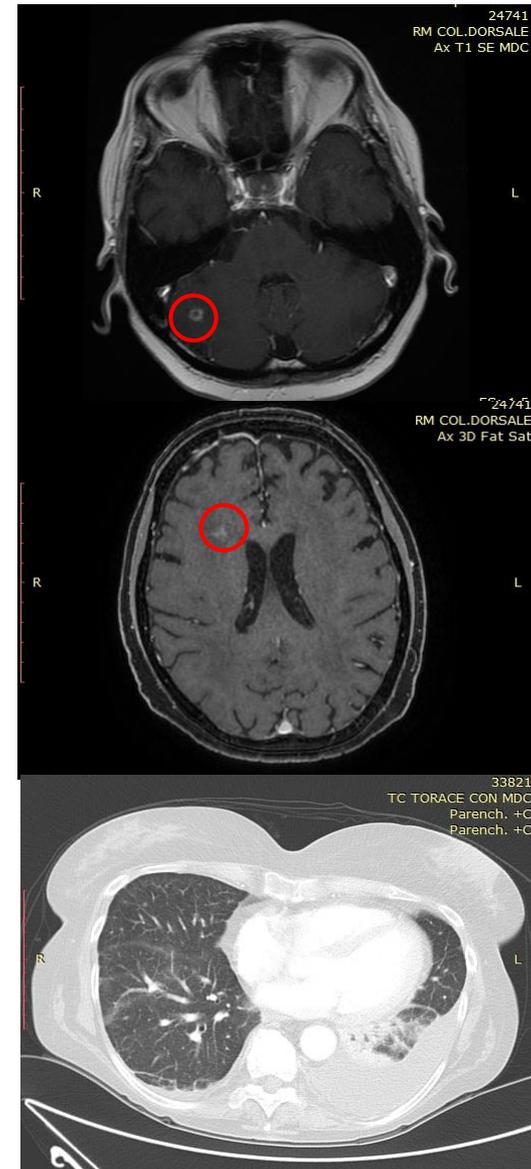
RM encefalo + colonna + bacino del 30/06/18: SD a livello osseo, comparsa di lesione frontale profonda dx, lieve incremento della lesione cerebellare dx.
TC torace+ addome di luglio 2016: stabile l'area di consolidazione polmonare sx, incremento del versamento pleurico.



Condizioni cliniche stabili. PS 2 sec ECOG. Non disturbi neurologici. Astenia G1. Non dispnea.
Prosegue ceritinib.



Agosto 2016: sospensione Ceritinib per tossicità epatica G3. Ripreso il farmaco a 600 mg dal 29/08/16, poi sospeso per peggioramento delle condizioni cliniche (astenia G3, rallentamento ideomotorio). Avviata terapia di supporto in ADI con indicazione a rivalutazione dopo 14 gg per nuove indicazioni (ripresa farmaco vs cure palliative).



Caso clinico

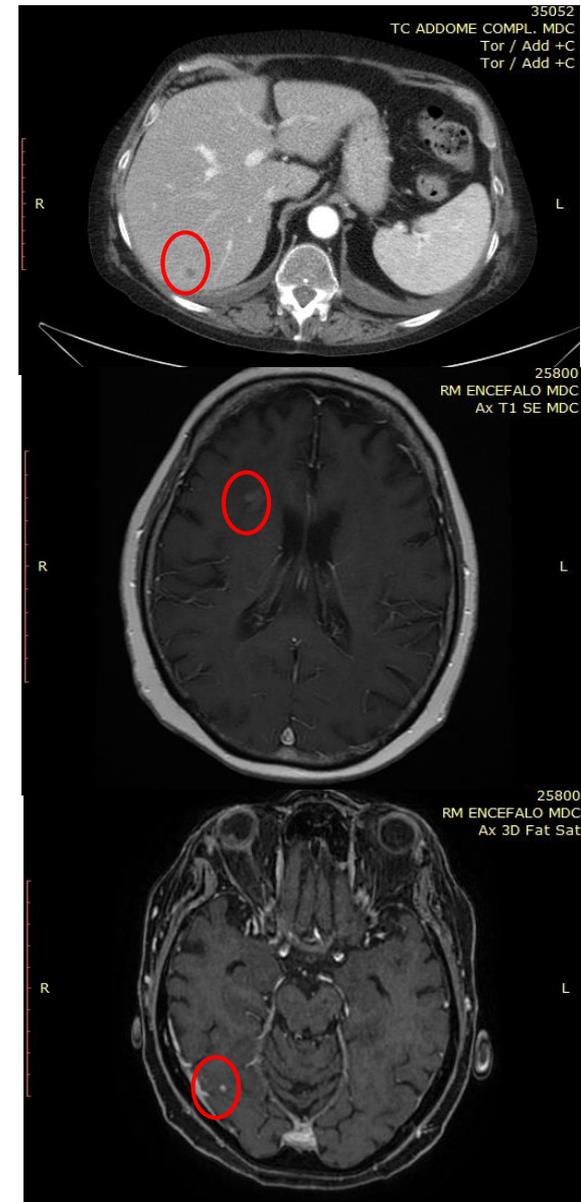
Al controllo clinico del 14/09/16, modesto miglioramento clinico con la terapia di supporto. Stante il quadro clinico e la forte motivazione della paziente, ripreso Ceritinib 600 mg.



Ristadiazione di ottobre 2016: incremento della lesione frontale dx, comparsa di lesione occipitale omolaterale, stabile la lesione cerebellare dx. Dubbia lesione epatica.



Valutazione neuro-oncologica: richiesta RM midollo per valutare disseminazione meningea; quadro neurologico, per il resto, stabile. RM colonna con mdc: stabile. Proseguito ceritinib 600 mg con SD sino a ottobre 2017.



Caso clinico

RM encefalo del 3/10/17: incremento della lesione cerebellare dx con segni di pregresso sanguinamento. TC: SD.

Discusso il caso con colleghi neuro-oncologi ed eseguita second-opinion da parte della paziente.

Si concordava con ricontrollo RM a 2 mesi per DD tra PD e falsa PD in esiti di sanguinamento.

Ridotto dosaggio arixtra.

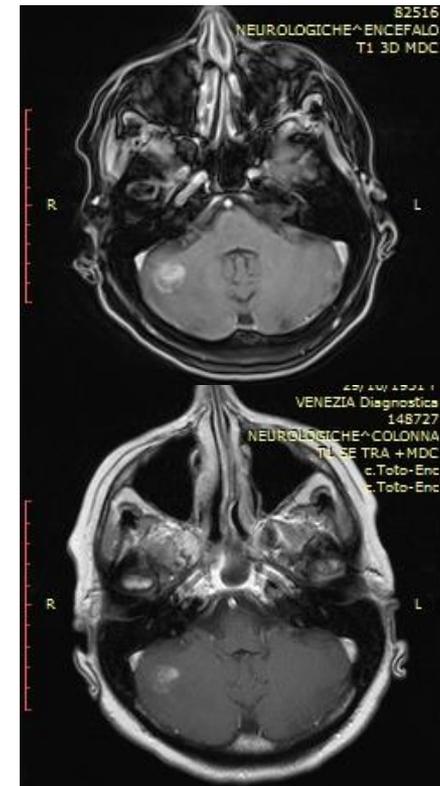


RM encefalo del 02/12/2017: lieve riduzione della lesione cerebellare dx; comparsa di piccola area di impregnazione al verme cerebellare ed all'emisfero cerebellare sx; comparsa di lesioni intramidollari e subaracnoidee

Eseguita nuova rachicentesi: negativa.



Condizioni cliniche stabili. Non nuovi disturbi neurologici. PS 2 sec ECOG. Dispepsia e saltuaria emesi, stabili.





Caso clinico

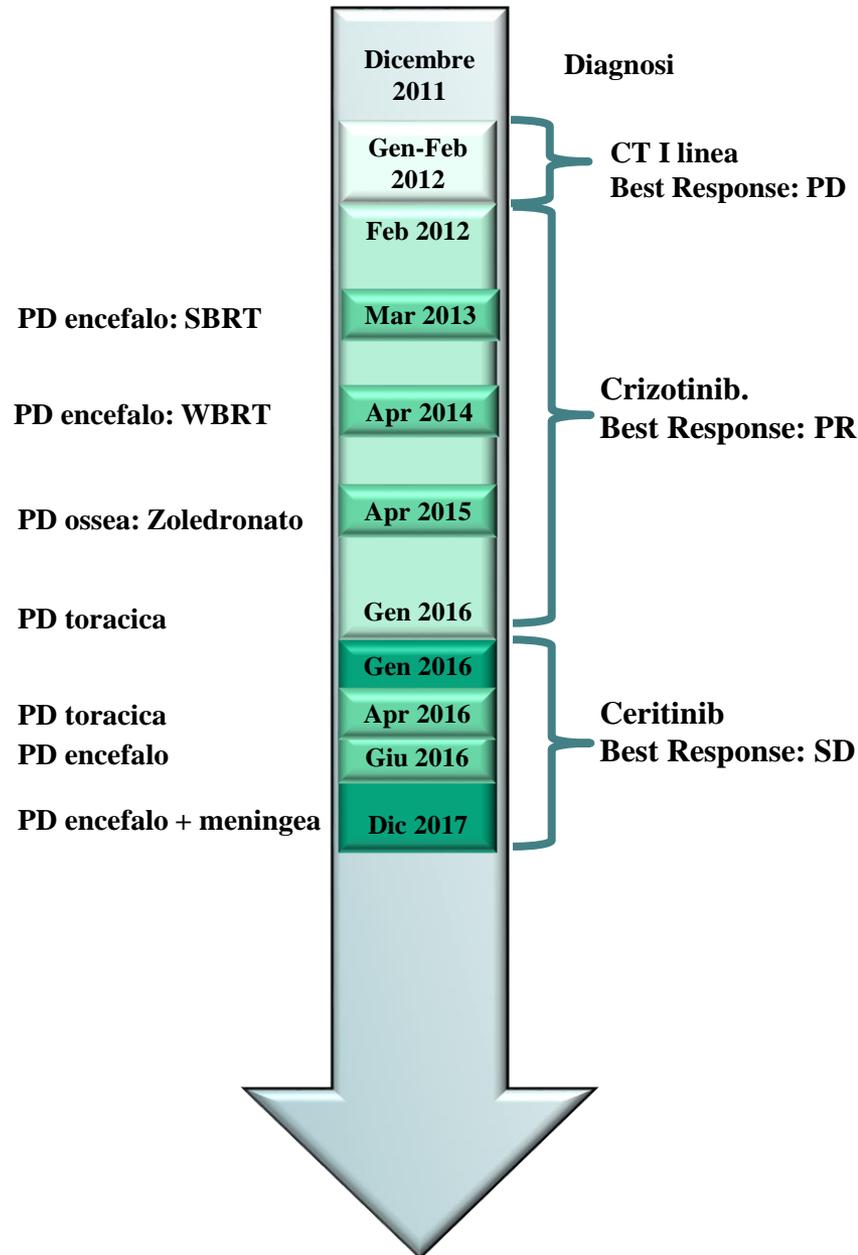
Che cosa fare?

- 4° linea di chemioterapia?
- STOP terapia ed attivazione Cure Palliative?
- Richiesta di un nuovo TKI in uso nominale?

Richiesto **Brigatinib** ad uso nominale, iniziato in data 22/12/2017 al dosaggio di 180 mg/die (dopo run-in phase al dosaggio di 90 mg/die per 7 gg)

Al controllo di febbraio 2018, condizioni cliniche discrete. PS 1 sec ECOG. Astenia G1 e nausea G1, non nuovi sintomi neurologici. Dispepsia G1. Prosegue terapia in corso. Da segnalare incremento CPK G1.

Dal 06/03/18 al 28/03/18 ricovero presso neurologia per subocclusione intestinale da ileo paralitico. Sospeso trattamento con Brigatinib durante la degenza.



Caso clinico

Durante il ricovero eseguita RM encefalo + rachide in toto (13/03/18): progressione meningea diffusa a livello sovratentoriale nonché al rachide.
TC torace + addome (19/03/18): SD



Eseguita rivalutazione ambulatoriale in data 5/4/18. Paziente in condizioni scadute, PS 3. Peggiorate astenia ed instabilità; comparsa inoltre di cefalea. Parametri vitali di norma. Dopo lunga discussione con la paziente ed il marito, richiesto **Lorlatinib** ad uso nominale, terapia iniziata il 03/05/18. Nel frattempo proseguita terapia di supporto a domicilio mediante ADI.



Al controllo clinico del 17/05/18, miglioramento dell'astenia. PS 2. Incremento di colesterolo tot (G3) e trigliceridi (G2) per cui impostata terapia specifica e sospeso farmaco per 7 giorni poi ripreso per miglioramento dei valori.



Caso clinico

TC torace + addome (27/06/18): incremento del versamento pleurico sx con atelettasia del LISx, comparsa di sfumato nodulo polmonare al LIDx. RM encefalo + colonna (03/07/18): netta risposta di malattia a livello meningeo.



Alla visita del 10/07/18, condizioni discrete, in miglioramento. PS 1. Non nausea né vomito, alimentazione regolare. Migliorata l'instabilità della marcia, non più cefalea. Prosegue terapia in atto, alla luce della netta risposta clinica e strumentale alla RM.



Attualmente la paziente sta proseguendo lorlatinib al dosaggio di 100 mg/die. Condizioni cliniche discrete, stabili da luglio 2018.

Ultima RM encefalo e colonna del 28/09/18 descrive un **risposta completa** a livello meningeo per quanto concerne il midollo, e risposta parziale a livello encefalico. In programma nuova TC torace-addome.



Take home messages:

- ALK+ patients are unique (lots of drugs, disease-specific types of progression)
- Never give-up when you can use a new inhibitor
- The sequences are not so defined (especially in the era of front-line 2nd gen agents) → room for re-biopsies?
- Each inhibitor has its own safety profile: knowledge deeply impacts patients' management

