

TOP

THORACIC
ONCOLOGY
PADOVA



**NON-SMALL CELL LUNG CANCER:
FOCUS ON OLIGOMETASTATIC DISEASE
AND 2017 UPDATE**

WITH THE PATRONAGE OF



PATROCINIO
REGIONE del VENETO

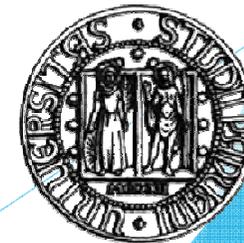


Con il Patrocinio del
Comune di Padova



Multidisciplinary Tumor Board: Clinical Cases

**DR. MARCO SCHIAVON
CHIRURGIA TORACICA
UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI
PADOVA**



Caso 1

T. M. Maschio 63 aa

Ex Fumatore

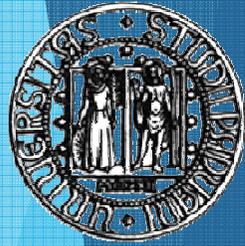
Anamnesticamente:

Iperensione arteriosa sistemica

Aneurisma aorta sottorenale

Iperuricemia

PS: 0

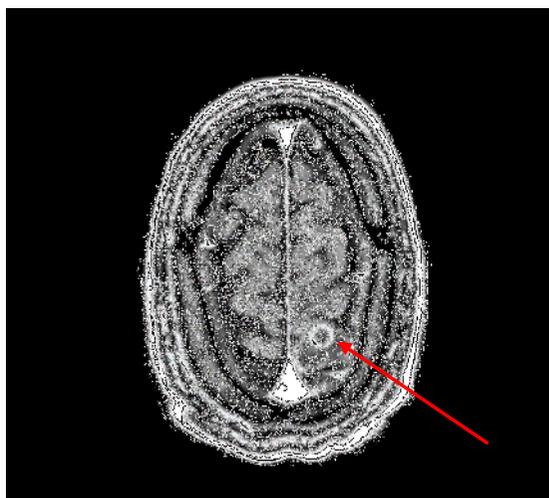


Caso 1

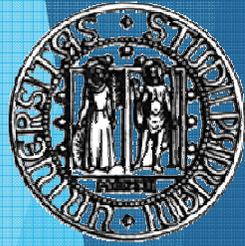
Ad agosto 2012 comparsa di emiparesi destra

Si rivolge in PS dove esegue RMN cerebrale:

«...piccola formazione espansiva circinata con edema cerebrale a livello della zona precentrale sinistra...»

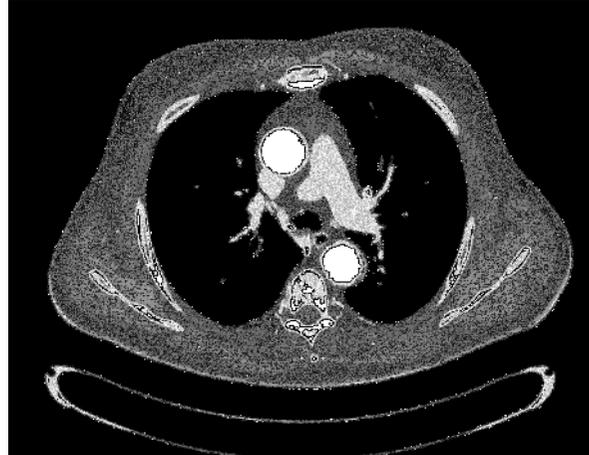
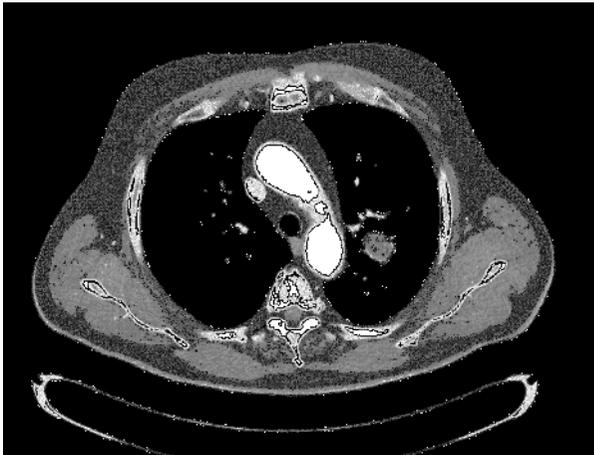
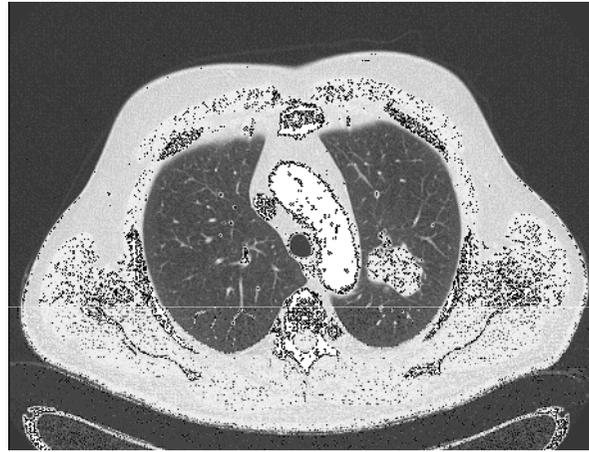
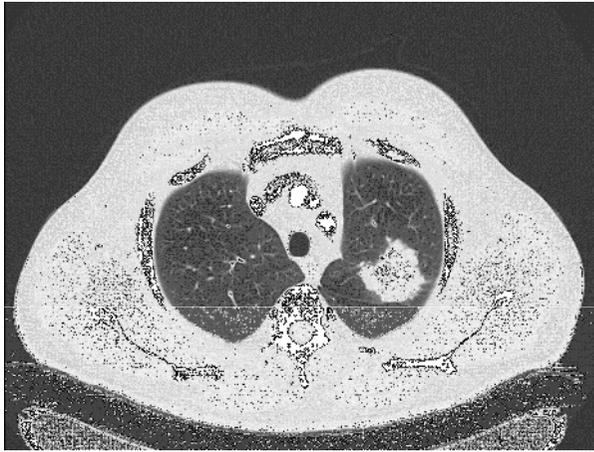


Caso 1



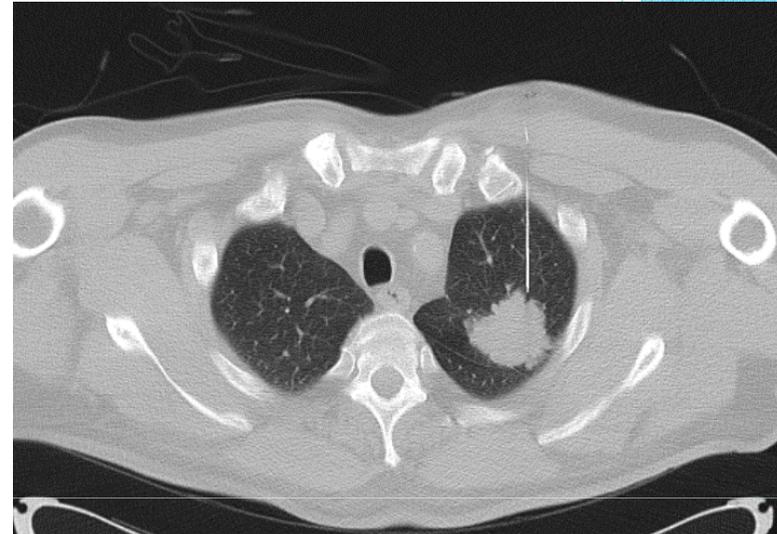
TAC torace -addome: «... Formazione espansiva polilobata dai diametri assiali massimi di 47 x 42 x 46 mm si localizza nel segmento apicodorsale del lobo superiore di sinistra (...)

Non significative linfoadenomegalie mediastiniche e ascellari. ...»

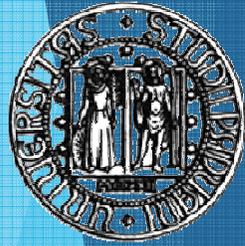


Caso 1

BIOTAC: lesione carcinomatosa di origine polmonare.



PET: «... ampia area grossolanamente rotondeggiante di netto ipermetabolismo in corrispondenza della nota formazione polmonare. (...) minuta area ipermetabolica in corrispondenza del parenchima cerebrale in sede parietale sinistra...»

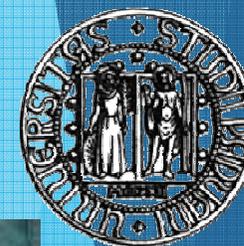


Caso 1

Settembre 2012

Intervento: asportazione della lesione cerebrale in craniotomia.

Esame istologico: metastasi cerebrale di carcinoma scarsamente differenziato di verosimile origine polmonare



RADIOTERAPIA ADIUVANTE?



CHEST

Supplement

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF LUNG CANCER, 3RD ED: ACCP GUIDELINES

Special Treatment Issues in Non-small Cell Lung Cancer

Diagnosis and Management of Lung Cancer,
3rd ed: American College of Chest Physicians
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

CHEST 2013; 143(5)(Suppl):e369S–e399S

6.3.4. In patients who have undergone a curative resection of an isolated brain metastasis, adjuvant whole-brain radiotherapy is suggested (Grade 2B).

Remark: Adjuvant whole brain radiotherapy is reasonable in patients with a good performance status with the goal of decreasing the incidence of brain recurrences, although no studies have specifically addressed this.

Quale atteggiamento terapeutico?

1) Stadiazione mediastinica?

6.3.1. In patients with an isolated brain metastasis from NSCLC being considered for curative treatment, invasive mediastinal staging and extrathoracic imaging (either whole-body PET or abdominal CT plus bone scan) are suggested (Grade 2C).

Remark: Involvement of mediastinal nodes and/or metastatic disease represents a contraindication to curative-intent treatment.

2) Intervento chirurgico toracico diretto?

6.3.2. In patients with no other sites of metastases and a *synchronous* resectable N0,1 primary NSCLC, resection or radiosurgical ablation of an isolated brain metastasis is recommended (as well as resection of the primary tumor) (Grade 1C).

3) Trattamento neoadiuvante o adiuvante?

6.3.5. In patients who have undergone a curative resection of an isolated brain metastasis, adjuvant chemotherapy is suggested (Grade 2B).

Remark: Adjuvant chemotherapy is reasonable in patients with a good performance status, although no studies have specifically addressed this.

Caso 1

Dopo valutazione multidisciplinare il paziente viene sottoposto a 3 cicli di chemioterapia con cisplatino + gemcitabina



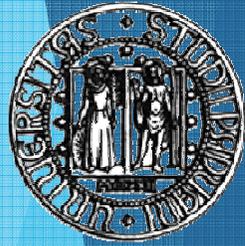
Rivalutazione TAC: «... sostanzialmente invariata per dimensioni la nota lesione sfrangiata al segmento apico-posteriore del lobo superiore di sinistra...»



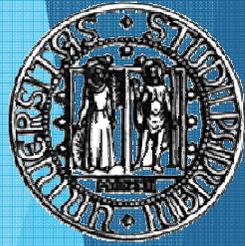
Caso 1

Gennaio 2013

Intervento: lobectomia superiore sinistra associata a resezione atipica dell'apice del lobo inferiore e linfadenectomia mediastinica in toracotomia



Caso 1



Esame Istologico: Adenocarcinoma non mucosecernente scarsamente differenziato del polmone, con estesa necrosi, a prevalente componente acinare (85%) con micrometastasi linfonodali ilari.

pTMN: **T2a N1 M1b**

CARATTERIZZAZIONE FENOTIPICA DELLA NEOPLASIA		
Reperto istologico		Legenda
Distanza della neoplasia dal margine di resezione bronchiale	2,5	Centimetri
Distanza della neoplasia dalla pleura viscerale mediastinica	0	Centimetri
Distanza della neoplasia dalla pleura viscerale periferica	0	Centimetri
Diametro maggiore della neoplasia	5	Centimetri
Indice mitotico della neoplasia	7-8	N° mitosi x 10 hpf
Infiltrato linfo-monocitario intra/perineoplastico	Basso grado	Assente; Basso grado; Alto grado
Necrosi tumorale	>80%%	Percentuale
Invasione neoplastica vascolare	Presente	Assente; Presente
Invasione neoplastica perineurale	Assente	Assente; Presente

Tenuto conto del referto istologico n. 12-43204:
pTNM (U.I.C.C.; edizione 2009) = T2a N1 M1b
Stadio IV

Caso 1

Analisi mutazionale:

Materiale esaminato

DNA estratto da campione di tessuto neoplastico (fissato in formalina e incluso in paraffina) identificato come: UOC di Anatomia Patologica n. 13-1657/06.

Per l'estrazione del DNA è stato istologicamente selezionato un campione neoplastico con minima necrosi (percentuale di rappresentazione della neoplasia: 80%).

Si segnala che il risultato è attendibile solo se la percentuale di cellule tumorali del campione è maggiore del 50%.

Gene *EGFR*

L'analisi mutazionale degli esoni 18, 19, 20 e 21 del gene *EGFR* ha documentato:

Esone 18 – non mutato

Esone 19 – non mutato

Esone 20 – non mutato

Esone 21 – non mutato

Nota: Analisi eseguita tramite sequenziamento diretto del prodotto amplificato di PCR secondo il metodo di Sanger. Protocollo di analisi conforme alle raccomandazioni per l'analisi mutazionale del gene *EGFR* edite da SIAPEC-IAP ed AIOM.

Gene *KRAS*

L'analisi mutazionale dei codoni 12 e 13 dell'esone 2 del gene *KRAS* ha documentato:

Codone 12 – non mutato

Codone 13 – non mutato

Nota: Analisi eseguita tramite sequenziamento diretto del prodotto amplificato di PCR secondo il metodo di Sanger. Protocollo di analisi conforme alle raccomandazioni per l'analisi mutazionale del gene *KRAS* edite da SIAPEC-IAP ed AIOM.

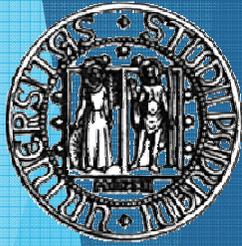
Caso 1

Follow up

Maggio 2013: RT cyberknife di lesione secondaria periventricolare posteriore sx



Attualmente paziente in buona salute, senza segni di recidiva a **36 mesi** dall'intervento



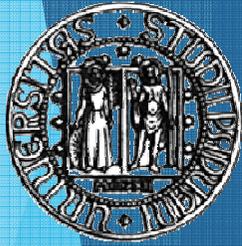
Caso 2

C.M. Maschio 67aa

Fumatore attivo, 20 sigarette/die

Storia di potus e depressione

PS: 1



Caso 2

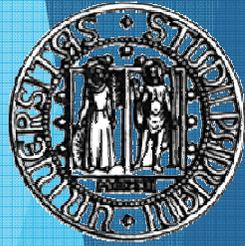
Agosto 2015: Lobectomia polmonare **superiore sinistra**, linfadenectomia ilo-mediastinica in VATS per **adenocarcinoma** scarsamente differenziato, stadio pT1a N0 eseguito in altra sede.

Al tempo PET-TC captante in sede polmonare sinistra (SUV 4) e in sede surrenalica destra (SUV 4,8) interpretata come funzionale.

Durante follow-up

TC torace con m.d.c. (22/10/2015): in ambito polmonare, a livello del segmento anteriore del **lobo inferiore destro**, in sede mantellare, si riconosce piccolo consolidamento con diametro di circa 10 mm con escavazione nel contesto. Il rilievo era già presente nel precedente esame (...). Tc addome: (...) **Surrene destro di aspetto iperplastico**. (...)

Viene deciso per il follow-up radiologico

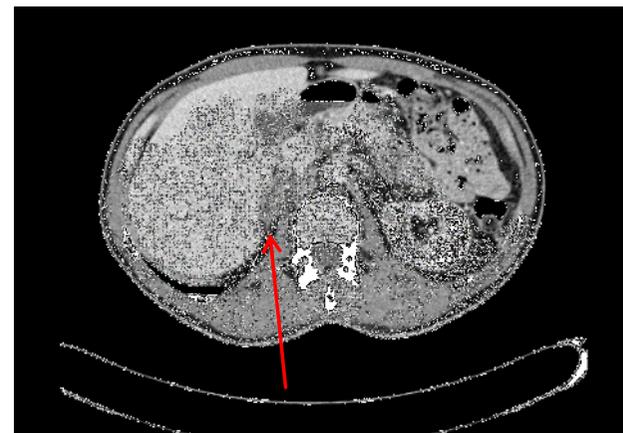
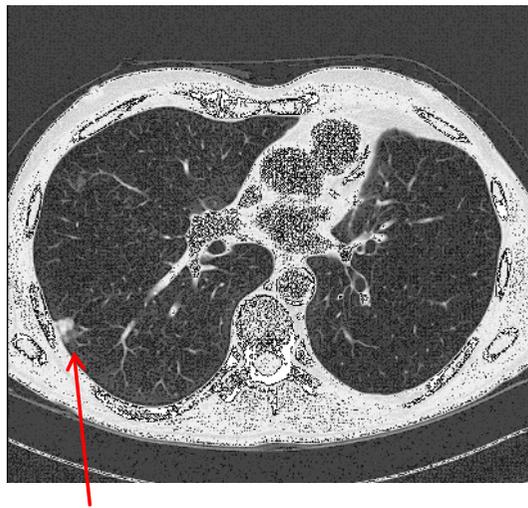


Caso 2

TAC (23/11/6): surrene destro ingrandito (...) Le dimensioni del surrene appaiono ingrandite rispetto al primo esame effettuato: **i rilievi sono compatibili con processo espansivo a lenta crescita.**

PET-TC (25/11/2016): (...) accumuli del tracciante di esaltato metabolismo glicolitico in corrispondenza del noto nodulo polmonare mantellare **LID** (SUV max = 2.7) e del **surrene di destra.**

TC torace con m.d.c. (13/02/2017): ... Persiste invariata la nota formazione espansiva al segmento apicale del lobo inferiore destro; (...) Il surrene destro persiste ingrandito ed invariato rispetto al precedente controllo sia per dimensioni (diametri assiali 35x15 mm) che caratteristiche densitometriche...



Caso 2

Intervento (febbraio 2017):

Resezione segmentaria tipica dell'apice del lobo inferiore destro, associata a linfadenectomia ilo-mediastinica in VATS e surrenectomia destra videolaparoscopica



CHEST

Supplement

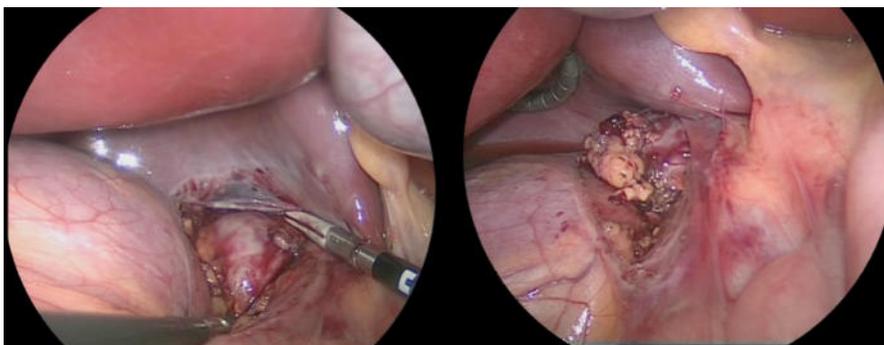
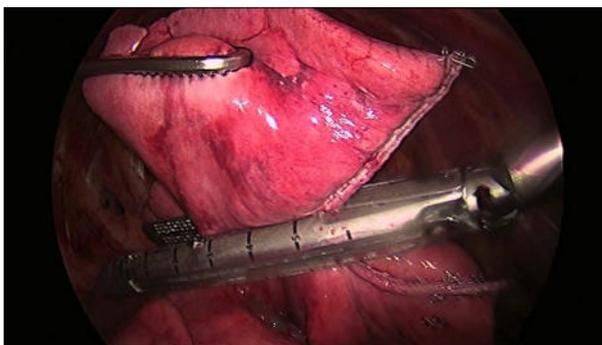
DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF LUNG CANCER, 3RD ED: ACCP GUIDELINES

Special Treatment Issues in Non-small Cell Lung Cancer

Diagnosis and Management of Lung Cancer,
3rd ed: American College of Chest Physicians
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

CHEST 2013; 143(5)(Suppl):e369S–e399S

7.2.2. In patients with a *synchronous* resectable N0,1 primary NSCLC and an isolated adrenal metastasis with no other sites of metastases, resection of the primary tumor and the adrenal metastasis is recommended (Grade 1C).



Paziente dimesso a domicilio in VII giornata post-operatoria



Caso 2

Esame istologico:

Lobo polmonare con infiltrazione di adenocarcinoma (A1-A3).

Restante parenchima con angettasi e infiltrato emorragico recente (A4-A5).

Trancia bronchiale esente da neoplasia (A6).

Localizzazione nodulare secondaria surrenalica di adenocarcinoma (TTF1+), con area di necrosi centrale e fibrosclerosi (B1-B4).

Linfonodo bronco principale (C1) (1 linfonodo esaminato), linfonodo carena (D1) (3 linfonodi esaminati), linfonodo bronco intermedio (E1) (5 linfonodi esaminati), linfonodo bronco lobare inferiore (F1) (1 linfonodo esaminato), linfonodo sperone (G1) (3 linfonodi esaminati), linfonodo arteria ricorrente (H1) (2 linfonodi esaminati), linfonodo apice lobo inferiore (I1) (1 linfonodo esaminato), linfonodo 10R (J1) (2 linfonodi esaminati), linfonodo 4R (K1-K2) (10 linfonodi esaminati), linfonodo 2R (L1) (1 linfonodo esaminato) esenti da neoplasia.

Caratterizzazione immunofenotipica della neoplasia

Variabile	Caratteristiche della neoplasia	Legenda
Pattern architetturale		%
-Lepidico		
-Acinare	80	
-Solido	15	
-Micropapillare	5	
Grading architetturale	2+3	Somma dei 2 G prevalenti
Mucinoso	assente	Assente:Presente
Necrosi neoplastica	<10%	<10%; 11%-30%; >30%
Infiltrato linfomonocitario intra/perineoplastico	11%-30%	<10%; 11%-30%; >30
Invasione neoplastica vascolare	+	Positivo (+); Assente (-)
Invasione neoplastica perineurale	-	Positivo (+); Assente (-)
Invasione pleura viscerale	PL2	PL0: assente; PL1: prime fibre elastiche; PL2: invasione a tutto spessore; PL3: invasione della parietale
Diffusione intraalveolare	+, limitata	Assente (-); Presente (+, limitata, estensiva)
TTF1	+	Positivo (+); Assente (-)
MIB1	45	%
P63	-	Positivo (+); Assente (-)

DIAGNOSI

Adenocarcinoma polmonare a prevalenza acinare; (grading architetturale: 2+3); pT2a N0 M1.



Caso 2

Analisi mutazionale:

Notizie Cliniche

Paziente con adenocarcinoma polmonare

DNA n 17 M 0255

•Ricerca mutazioni del gene EGFR

Analisi esone 18	Non mutato	(Metodo Analisi di sequenza)
Analisi esone 19	Non mutato	(Metodo Analisi di sequenza)
Analisi esone 20	/	(Metodo Analisi di sequenza)
Analisi esone 21	Non mutato	(Metodo Analisi di sequenza)
Percentuale di cellule tumorali	70 % (*)	

Nota

Percentuale di cellule tumorali valutata dall'Anatomia Patologica di provenienza

Referto interpretativo

L'analisi molecolare mediante sequenziamento (metodo di Sanger) del DNA ottenuto dal materiale istologico non ha evidenziato alterazioni a carico degli esoni 18, 19 e 21 del gene EGFR.

Centro certificato dal Controllo di Qualità Nazionale AIOM / SIAPEC-IAP 2015 ed Europeo EMQN 2016.

Caso 2

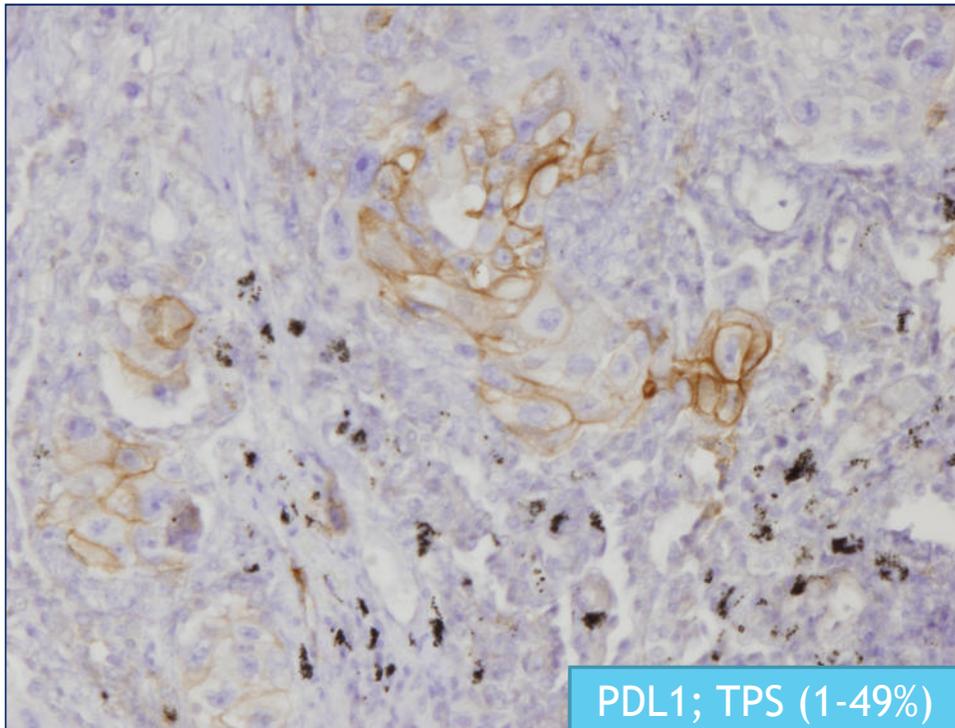
Analisi molecolare:

NOTA del 17/03/2017 13.12.16

ADDENDUM MOLECOLARE (indagine molecolare eseguita in 18 giorni lavorativi)
Estrazione e verifica del DNA eseguita presso UOC di Patologia Cardiovascolare, referto n. 17-M-0255. Risultato ricerca delle mutazioni di EGFR mediante analisi di sequenza (metodo di Sanger) presso UOC Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica: nessuna mutazione a carico degli esoni 18, 19 e 21; referto n.O-01316-17.

NOTA del 20/03/2017 09.31.52

La valutazione immunohistochimica di PD-L1 (clone SP263, Ventana) è risultata debolmente positiva (score 1) con un TPS (*Tumor Proportion Score*) del 10%.



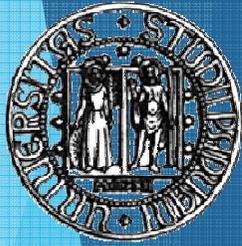
PDL1; TPS (1-49%)

Caso 2

Follow-up

A 1 mese dall'intervento: paziente in buona salute, ha cominciato trattamento chemioterapico adiuvante.

7.2.4. In patients who have undergone a curative resection of an isolated adrenal metastasis, adjuvant chemotherapy is suggested (Grade 2B).



Key points di discussione

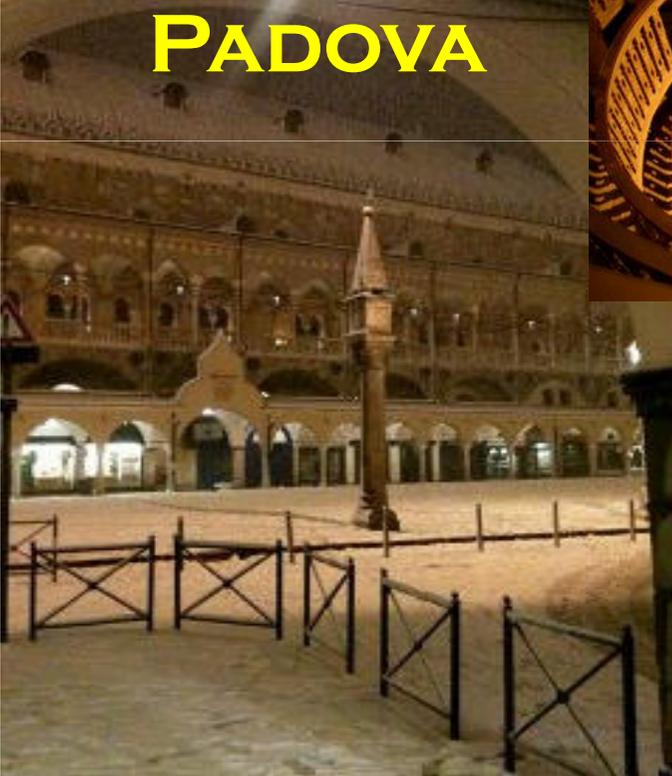
- **Ruolo di nuovi marcatori morfologici e molecolari per la gestione del programma terapeutico soprattutto nei casi metacroni**
- **Utilità della PET nella stadiazione mediastinica e nella caratterizzazione surrenalica**
- **Ruolo della TAC cerebrale nella stadiazione dei pazienti oligometastatici anche asintomatici**
- **Biopsia nei siti metastatici: quanto fattibile?**
- **Approccio chemioterapico nei pazienti oligometastatici: neoadiuvante o adiuvante, target therapy?**
- **La radioterapia encefalica adiuvante post-chirurgia: necessaria?**
- **Linfoadenectomia nella chirurgia mini-invasiva**



PADOVA



GRAZIE



www.fegovi.com