BREAST IMAGING DAYS

ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO I.R.C.C.S

Il carcinoma mammario metastatico: l'imaging delle tossicità attraverso casistica ragionata

Dott.ssa Eleonora Mioranza
UOC Oncologia 2
IRCCS IOV

Dott.ssa Elisabetta Bezzon
UOC Radiologia Senologica
IRCCS IOV



BREAST IMAGING DAYS

- Antiblastici
- Everolimus ed inibitori di PIK3
- Inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti
- Immunoterapici



BREAST IMAGING DAYS

- Antiblastici
- Everolimus ed inibitori di PIK3
- Inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti
- Immunoterapici



ANTIBLASTICI

- antracicline (epirubicina, adriamicina, doxorubicine liposomiali)
- taxani (paclitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel)
- antimetaboliti (capecitabina)
- alcaloidi della vinca (vinorelbina)
- inibitori dei microtubuli (eribulina)
- alchilanti (ciclofosfamide)
- gemcitabina
- derivati del platino



Quali effetti tossici radiologicamente valutabili?

- antracicline → cardiotossicità

- taxani → tiflite

- capecitabina → leucoencefalopatia

- vinorelbina → sindrome da distress respiratorio, ileo paralitico

- eribulina → polmonite interstiziale

- ciclofosfamide → pneumotossicità e cistite emorragica

- gemcitabina → pneumotossicità

- derivati del platino → mielodepressione e ↑ rischio infettivo

Antracicline: tossicità cardiaca

- Danno acuto → dopo la prima somministrazione, solitamente nell'anziano, si presenta con palpitazioni-dolore toracico-anomalie ECG-aritmie-ipotensione
- Danno cronico → esordio precoce (entro 1 anno dal termine della terapia), incidenza 1,6-2,1%, sintomi e segni di SCC
- Danno cronico → esordio tardivo (dopo 1 anno dal termine della terapia), incidenza 65%, sintomi e segni di SCC

Antracicline: tossicità cardiaca

- Dose dipendente (doxorubicina 450 mg/m², epirubicina 900 mg/m²)
- Permanente ed irreversibile
- Necrosi miocardica, disfunzione ventricolare, edema polmonare e scompenso cardiaco

Taxani: tiflite

- Enterocolite causata da neutropenia grave che coinvolge tipicamente il cieco ma può estendersi anche a colon ascendente e ileo terminale
- Sintomi: nausea, diarrea, febbre, dolore, distensione addominale
- Imaging: edema del cieco, ispessimento del grasso mesenteriale, pneumatosi intestinale, possibile occlusione del piccolo intestino
- Trattamento conservativo se possibile: antibiotici ad ampio spettro e fattori di crescita granulocitari



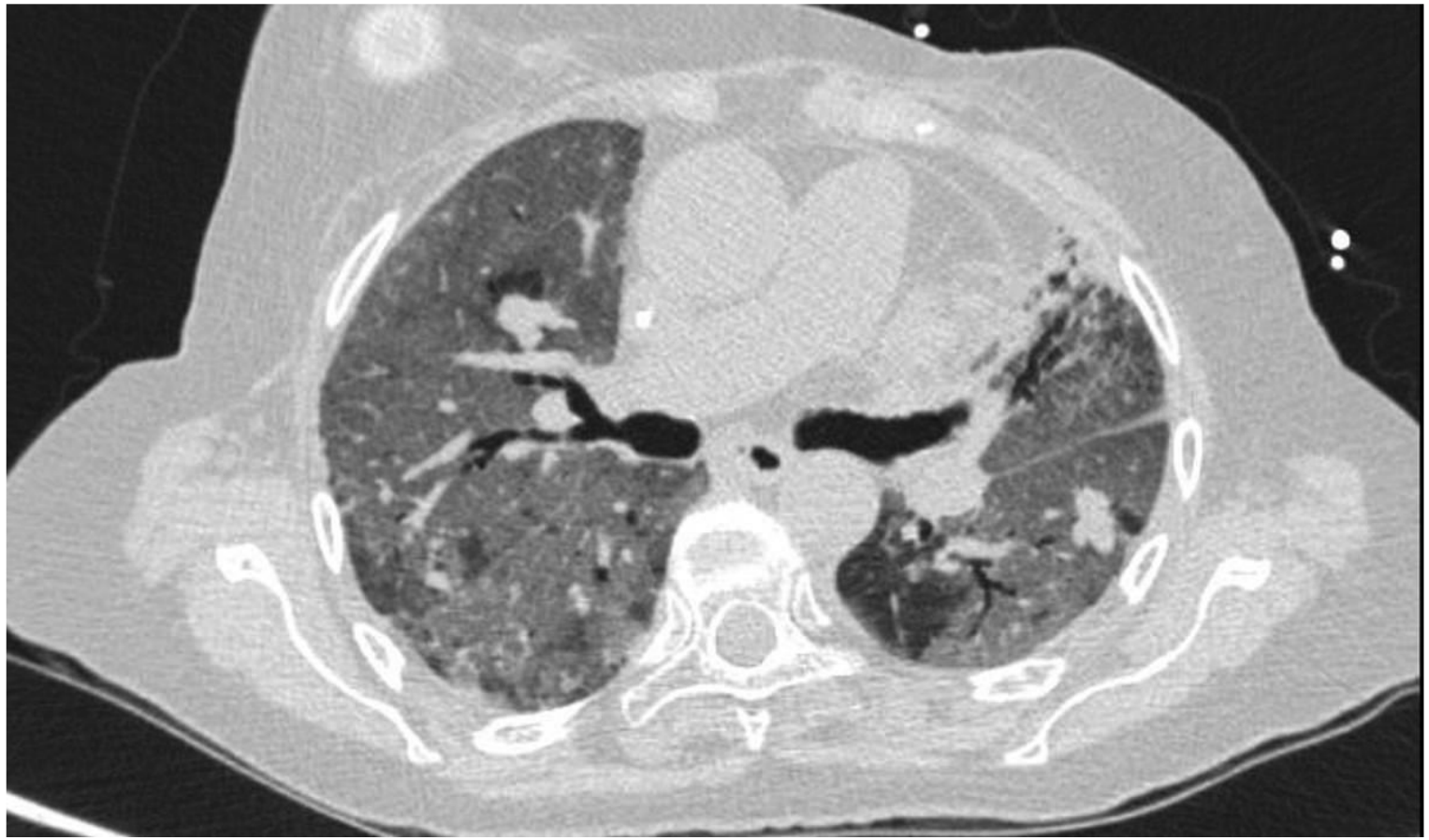
Capecitabina: leucoencefalopatia

- Circa 0,1% dei pazienti trattati
- Sintomi: atassia, diplopia, disartria, convulsioni, disturbi cognitivi
- Istopatologicamente: demielinizzazione con infiltrazione macrofagica
- Terapia: corticosteroidi e sospensione del chemioterapico

Vinorelbina: sindrome da distress respiratorio

- Danno citotossico da stress ossidativo
- Sintomi: broncospasmo, febbre, ipotensione, dispnea, sindrome da distress respiratorio
- Terapia: corticosteroidi e antibiotici su base empirica; frequentemente usata la ciclofosfamide

Vinorelbina: sindrome da distress respiratorio



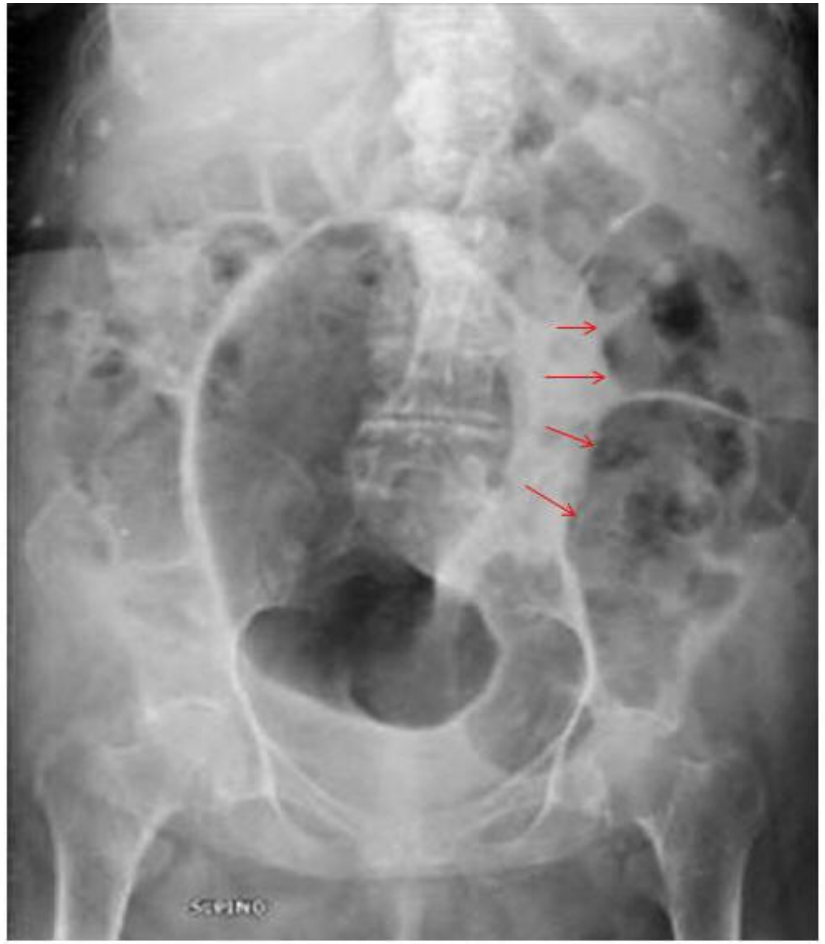
High-resolution chest computed tomography showing persistent diffuse ground-glass opacities, despite treatment with high-dose steroids.

Vinorelbina: sindrome da distress respiratorio



High-resolution chest computed tomography showing improvement of ground-glass opacities after treatment with cyclophosphamide

Vinorelbina: stipsi e ileo paralitico

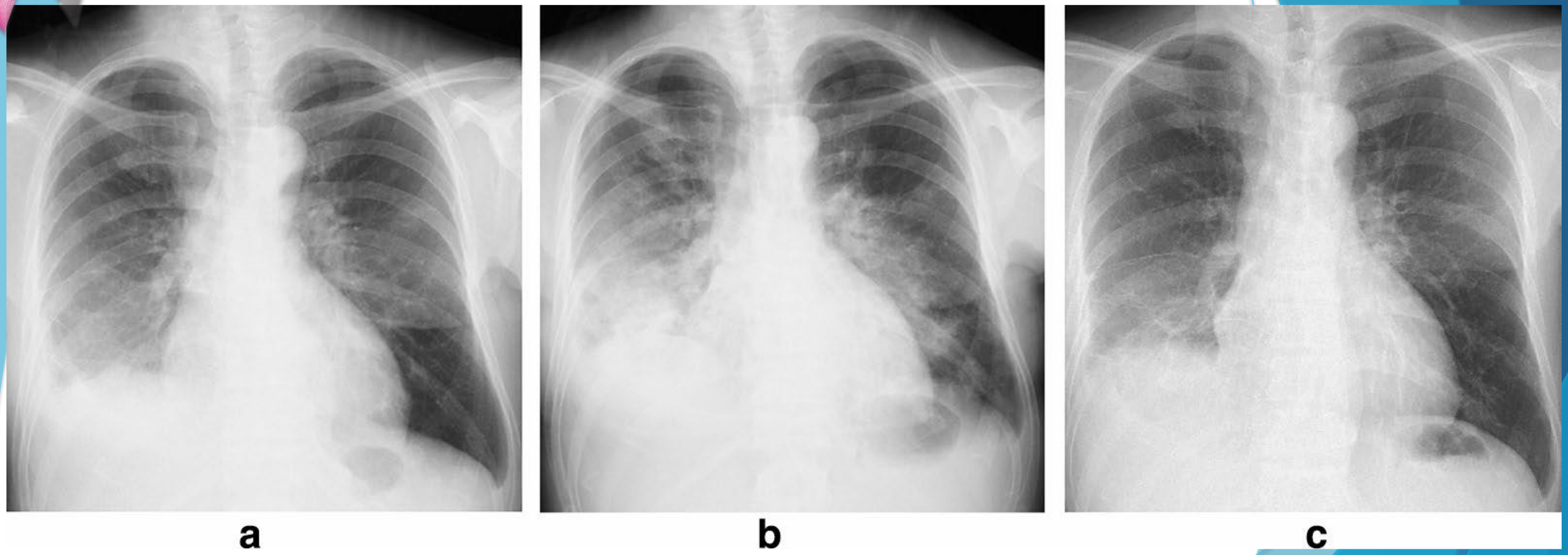


Effetto sul sistema nervoso autonomo con ipoperistaltismo, stipsi e paresi

Eribulina: polmonite interstiziale

- Complicanza rara, circa 1% dei pazienti trattati
- Sintomi: dispnea con desaturazione e febbre
- Terapia: corticosteroidi e antibiotici ad ampio spettro

Eribulina: polmonite interstiziale



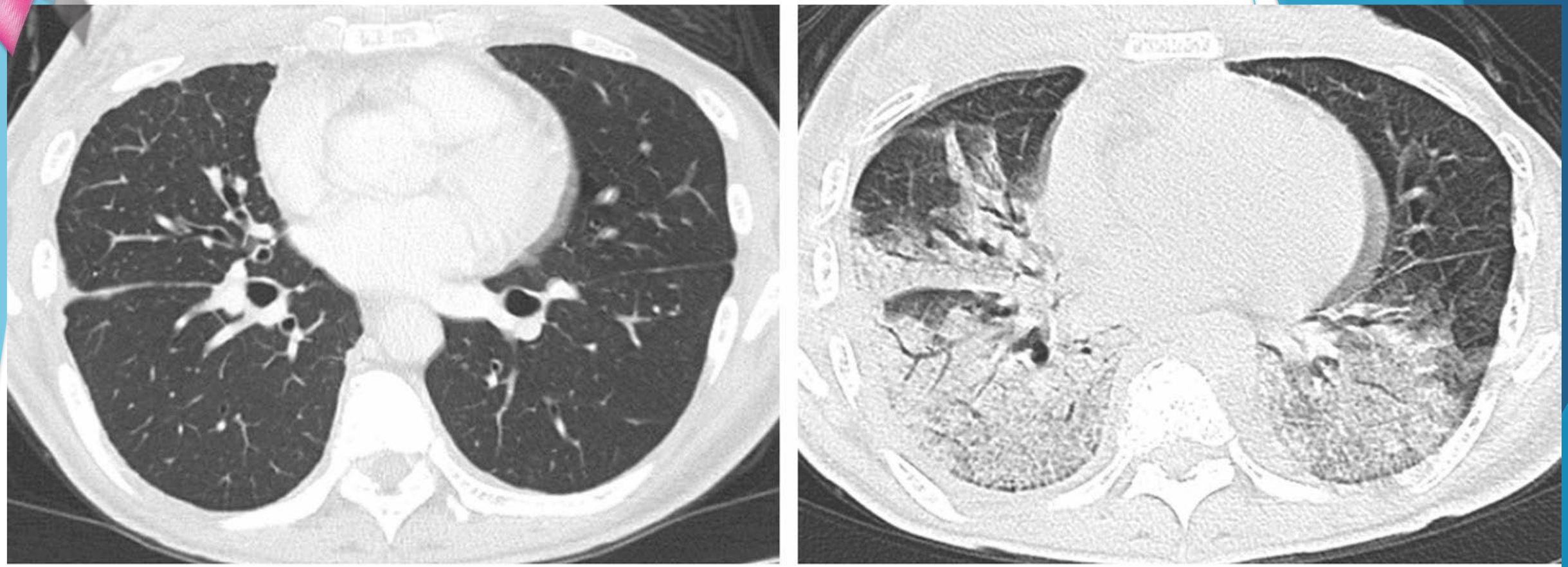
Chest radiological findings:

a no abnormal shadow before admission

b a consolidation in the right lower lung field upon admission

c an improvement of the consolidation after treatment with prednisolone

Eribulina: polmonite interstiziale



a b

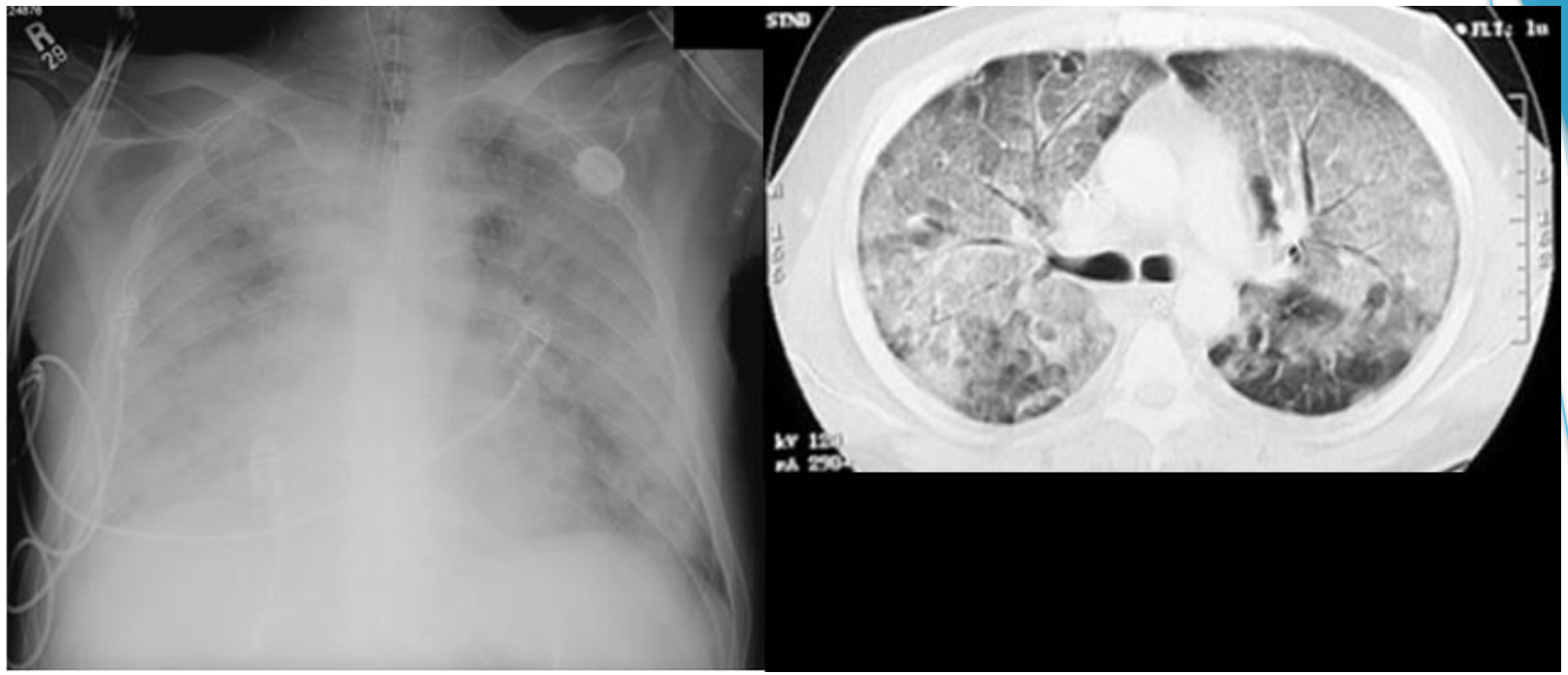
Findings on chest high-resolution computed tomography:
a no abnormal shadow prior to admission
b a consolidation along the bronchovascular bundle in both lower lung lobes upon admission



Ciclofosfamide: tossicità polmonare e vescicale

- Alchilante che determina un cross-linking del DNA alterandone la sintesi e provocandone la morte cellulare
- Tossicità polmonare rara, sotto 1%: una forma precoce di polmonite, dopo 1-6 mesi, risponde alla sospensione del trattamento e alla somministrazione di steroidi. La forma tardiva insorge dopo più di 1 anno di terapia ed esita in fibrosi polmonare
- Tossicità vescicale: la cistite emorragica dovuta principalmente al metabolita acroleina (antidoto Mesna)

Gemcitabina: pneumotossicità



- Tra 0.7% - 13% dai dati retrospettivi
- Sintomi: broncospasmo, dispnea, febbre
- Radiologicamente: edema polmonare non cardiogeno, ARDS, versamento pleurico, polmonite interstiziale
- Terapia: corticosteroidi e sospensione del chemioterapico

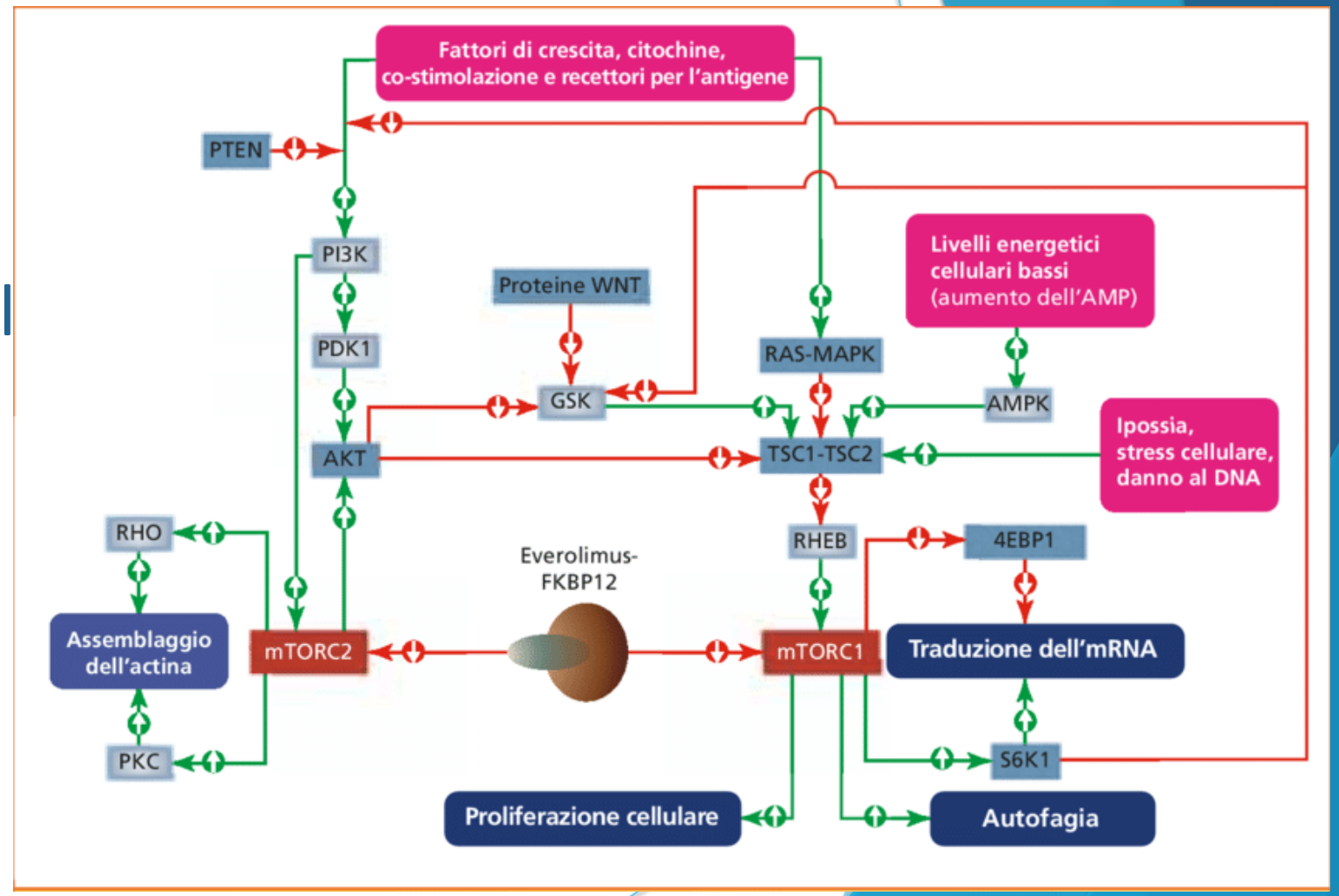


BREAST IMAGING DAYS

- Antiblastici
- Everolimus ed inibitori di PIK3
- Inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti
- Immunoterapici

Everolimus: polmonite interstiziale

Agisce attraverso la via mTOR, creando un complesso con un immunofillina FKBP-12. Il complesso inibisce la chinasi bersaglio della rapamicina (mTOR), enzima chiave nella progressione del ciclo cellulare.

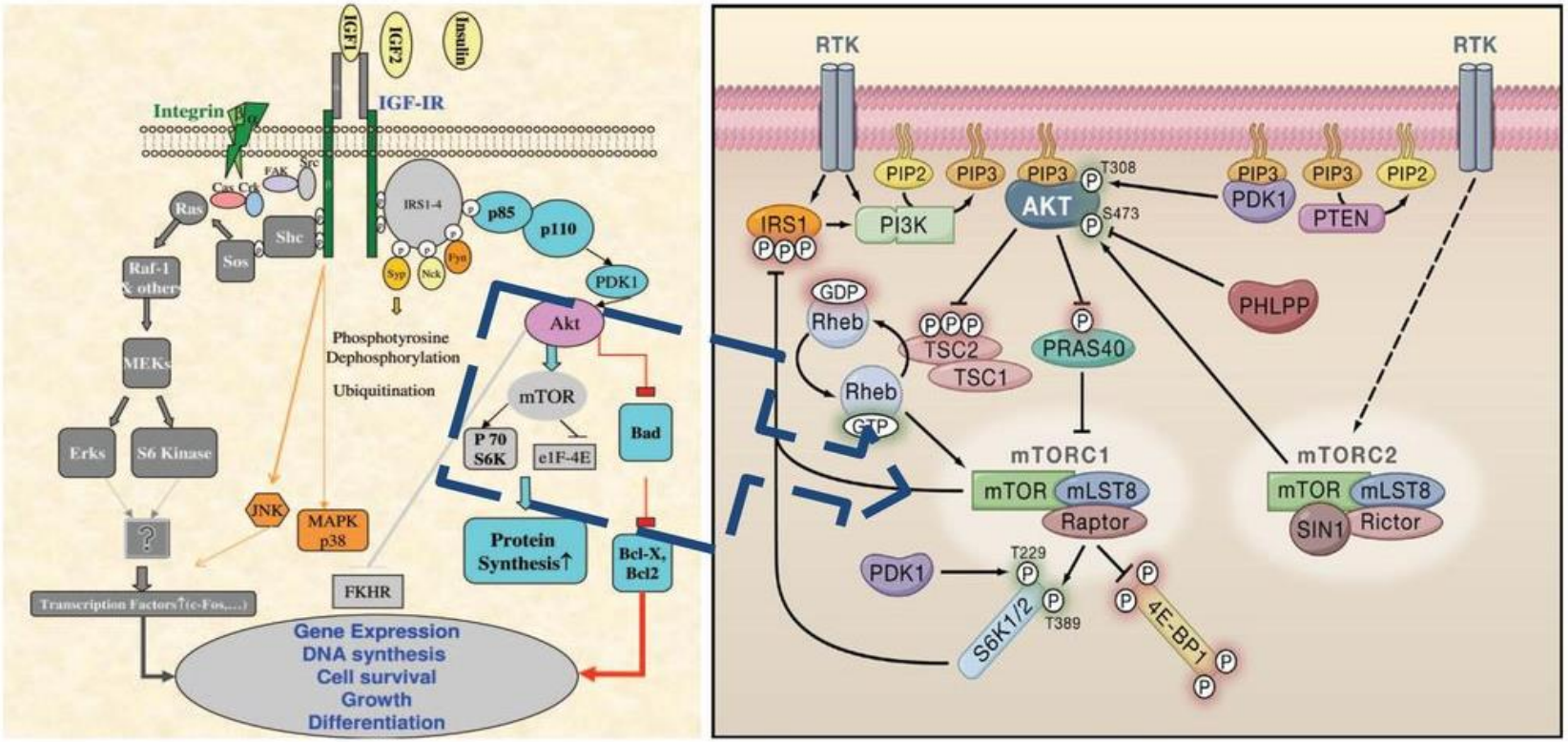


Everolimus: polmonite interstiziale

- Polmonite non infettiva
- Spesso asintomatica o presenta tosse, dispnea, febbre
- Radiologicamente si presenta con lesioni a vetro smerigliato, più frequentemente localizzate nei lobi inferiori, o con addensamenti periferici alveolari fino all'interessamento interstiziale diffuso
- La terapia prevede corticosteroidi e l'interruzione del trattamento con everolimus

Inibitori di PIK3

La pathway di PIK3 ha un ruolo in diversi processi di progressione tumorale, quali metabolismo-crescita-sopravvivenza-motilità cellulare (attraverso la via AKT)



Inibitori di PIK3

- L’attivazione di questa pathway si è vista essere correlata a resistenza alla terapia endocrina
- Le proteine della pathway PIK3 sono costituite da 4 isoforme
- Circa il 40% delle pazienti con neoplasia mammaria HR+ presenta mutazione a carico dell’isoforma alfa (PIK3CA)
- I farmaci in studio sono Alpelisib (specifico per isoforma alfa), Buparlisib e Taselisib in associazione a terapia endocrina con Fulvestrant

Inibitori di PIK3

- Principali effetti avversi:
  - iperglicemia
  - diarrea e nausea
  - inappetenza
  - rash cutaneo

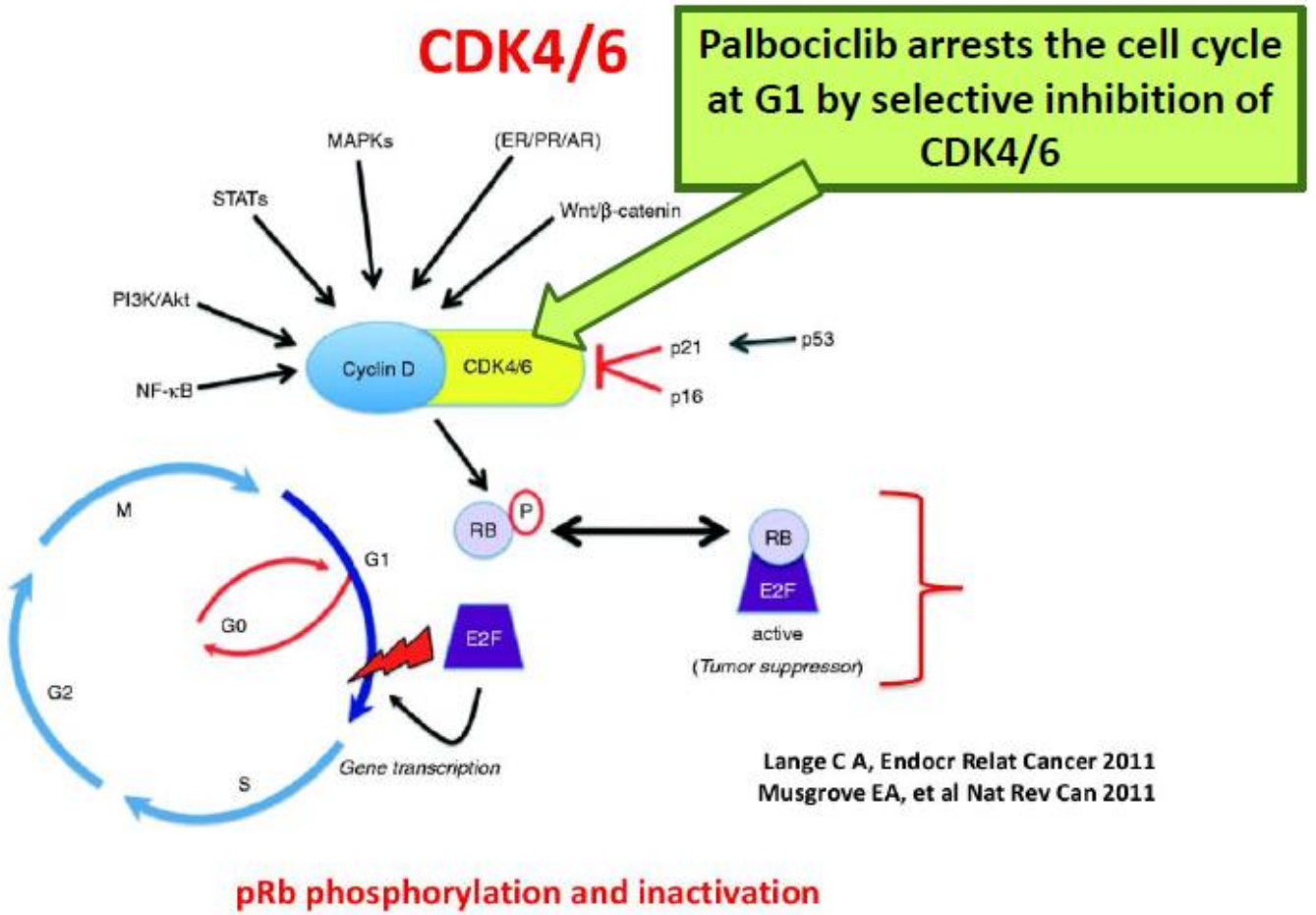


BREAST IMAGING DAYS

- Antiblastici
- Everolimus ed inibitori di PIK3
- Inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti
- Immunoterapici

Inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti

- **Palbociclib – «PALOMA» trials**
- **Ribociclib – «MONALEESA» trials**
- **Abemaciclib – «MONARCH» trials**



Fry DW, et al Mol Cancer Ther 2004, 3;1427; Carnero A, Br J Cancer, 2002; 87



Inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti

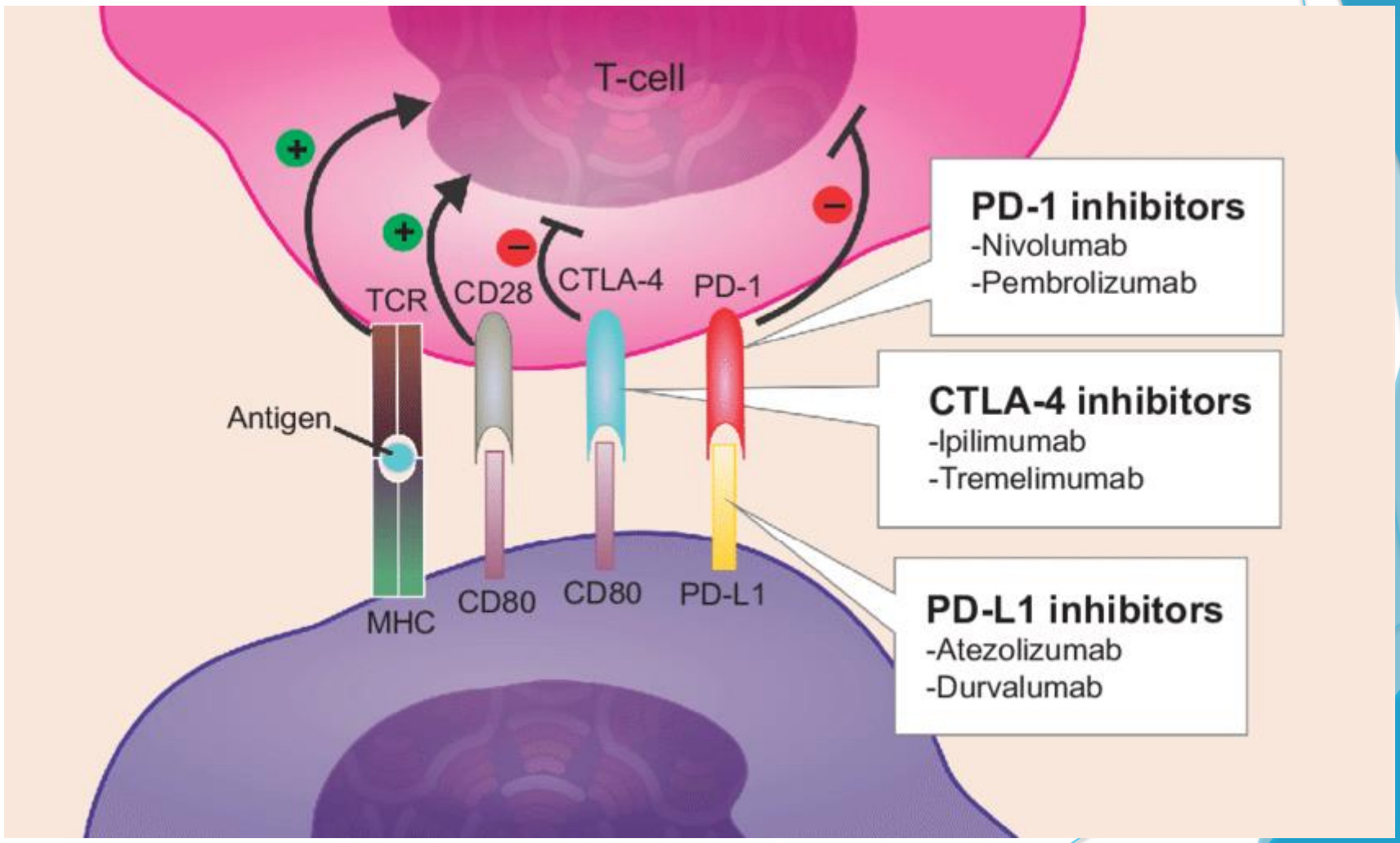
- Principali effetti avversi:
  - tossicità ematologica
  - tossicità gastroenterica
- Rari casi di pseudocirrosi con comparsa di fatigue, ittero e tensione addominale da versamento ascitico



BREAST IMAGING DAYS

- Antiblastici
- Everolimus ed inibitori di PIK3
- Inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti
- Immunoterapici

Immunoterapia





Immunoterapia

- Stimolare il sistema immunitario, inibito dalla cellula tumorale, a rispondere all'insulto
- Gli effetti collaterali più comuni sono legati all'effetto infiammatorio sui tessuti sani
- Pembrolizumab (anti-PD1), Avelumab e Atezolizumab (anti-PDL1)

Immunoterapia

