



Como 12 Ottobre 2009



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

Comobrain 2009

3° Edizione

Dalla Medicina Interna alla Neurologia Oncologia e Sistema Nervoso

Dott.^{ssa} Monica Giordano
UO Oncologia
Azienda Ospedaliera Sant'Anna



Oncologo e Sistema Nervoso



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

Presentation Outline

Tumori cerebrali primitivi

Tumori cerebrali metastatici

Sindromi paraneoplastiche neurologiche

Effetti collaterali neurologici della chemioterapia



Oncologo e Sistema Nervoso



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

Presentation Outline

Tumori cerebrali primitivi

Tumori cerebrali metastatici

Sindromi paraneoplastiche neurologiche

Effetti collaterali neurologici della chemioterapia



Tumori Cerebrali Primitivi: Epidemiologia



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

- L'incidenza dei tumori primitivi del SNC in Italia è di circa 8 casi/100.000 abitanti/anno.
- Sono più frequenti in età infantile (sotto i 15 anni) mentre, nell'adulto, insorgono più frequentemente tra i 40 e 60 anni.
- I tumori cerebrali sono rari nel giovane adulto (15-24 anni) con un'incidenza annua di 20 casi per milione.
- La prevalenza stimata di sopravvissuti a tumori maligni è di 29,5 /100.000 (nell'anno)
- La Prevalenza stimata di sopravvissuti a tumori benigni è di 97,5 /100.000

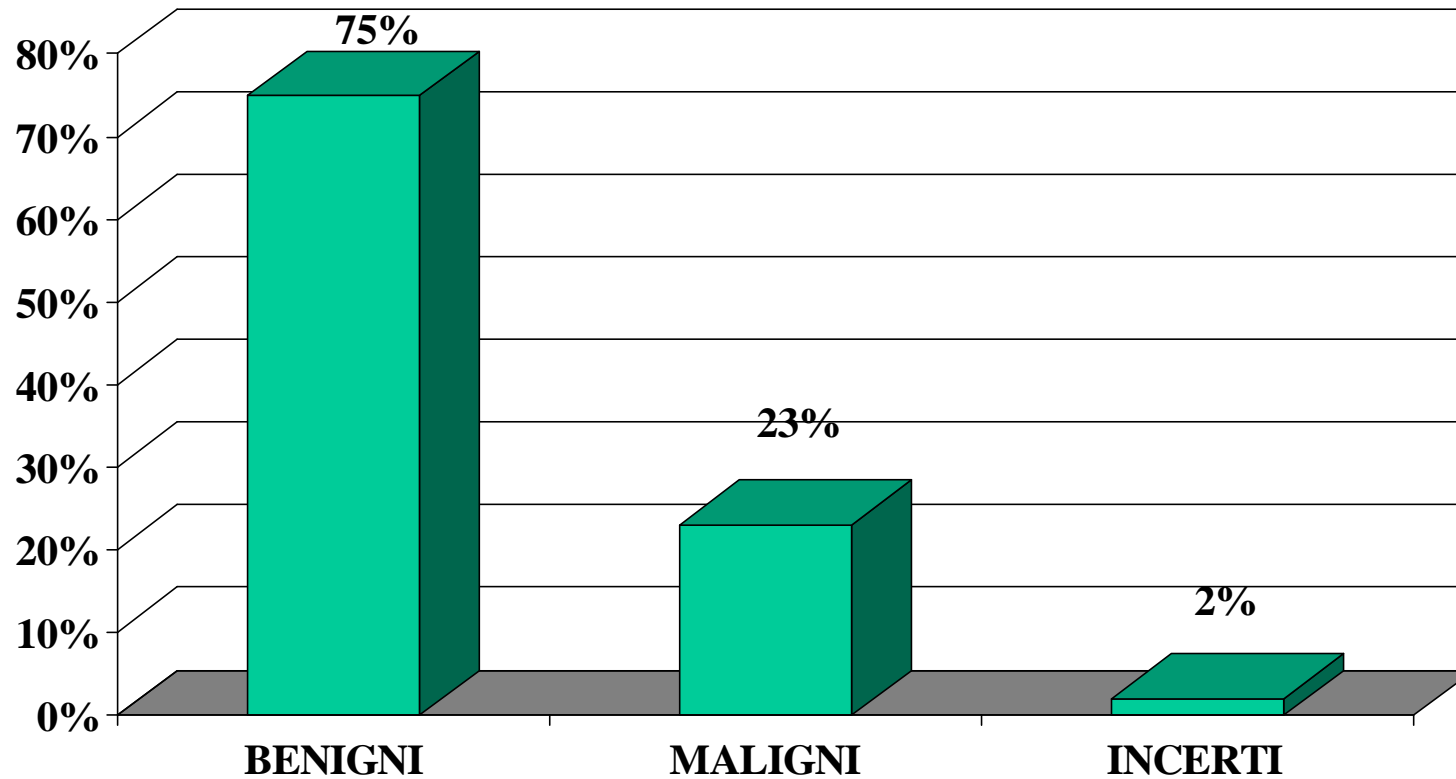




Comportamento Biologico



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

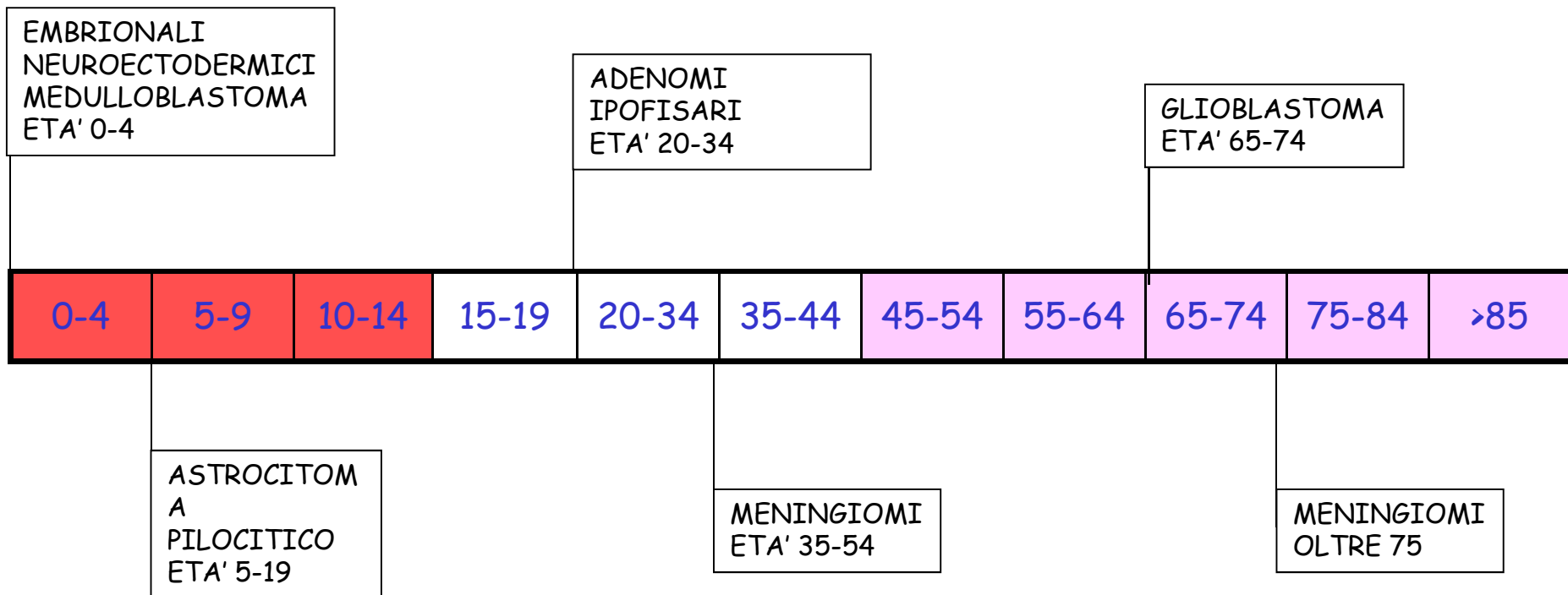




Istologia Secondo Fasce Di Eta'



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como





Fattori Di rischio



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

Recentemente una meta-analisi su un'ampia popolazione di pazienti per un uso ≥ 10 anni di telefoni cellulari o cordless ha evidenziato un aumento del rischio di neurinomi dell'acustico (OR 2,4) e di gliomi (OR 2,0) nell'utilizzo di telefoni cellulari ≥ 10 anni (Hardell Int Oncol 2008)

Una recente meta-analisi ha dimostrato un aumento del rischio di neurinomi dell'acustico e di gliomi negli utilizzatori a lungo termine (≥ 10 anni) di telefoni cellulari o cordless

La rilevanza epidemiologica di una esposizione ad alcune sostanze (cloro di vinile, pesticidi e fertilizzanti) oppure di una precedente irritazione encefalica rimane ancora speculativa.

Il ruolo della predisposizione genetica è considerato significativo in alcune rare sindromi, di cui sono in studio gli eventi molecolari (generalmente inattivazione di geni oncosoppressori)



Classificazione Prognostica



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

Secondo EORTC/NCIC nei pazienti affetti da GBM trattati con sola radioterapia o temozolomide concomitante ed adiuvante a radioterapia (Mirimanoff J Clin Oncol 2006)

Classe	Fattori Prognostici	Sopravvivenza mediana in mesi (Radioterapia)	Sopravvivenza mediana in mesi (Temozolomide concomitante e adiuvante a radioterapia)
III	Età < 50, Glioblastoma, WHO PS 0	15	21
IV	Età < 50, Glioblastoma, WHO PS 1-2	13	16
	Età ≥ 50, Glioblastoma, Chirurgia totale/parziale, MMSE ≥ 27		
V	Età ≥ 50, Glioblastoma, MMSE < 27, solo biopsia	9	10



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

Il trattamento concomitante con temozolomide può portare ad un potenziamento degli effetti della radioterapia. Ciò può tradursi in un aumento della necrosi nelle lesioni neoplastiche ed in una maggiore rottura della barriera ematoencefalica, dando luogo a quadri neuroradiologici di pseudoprogressione (psPD) pressoché indistinguibili dalle reali progressioni di malattia.

I pazienti affetti da GBM e trattati con temozolomide concomitante ed adiuvante a radioterapia possono presentare alla prima RMN di rivalutazione eseguita ad 1 mese dal termine del trattamento concomitante una pseudoprogressione in circa il 22-31% (Brandes J Clin Oncol 2008, Taal Cancer 2008). Tale fenomeno, presumibilmente legato a fenomeni di radionecrosi, è correlato alla metilazione del gene MGMT che codifica per l'enzima O-6-metilguanina-DNA metil-transferasi. Questo enzima è in grado di riparare il danno indotto da alchilanti proteggendo la cellula tumorale. Viceversa si è visto che quando MGMT è inattivato (metilato), la chemioterapia ha un'azione determinante nella sopravvivenza dei pazienti.

E' pertanto consigliata prudenza nella valutazione della progressione di malattia ad un mese dal termine della terapia concomitante.



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

Tumori cerebrali primitivi

Tumori cerebrali metastatici

Sindromi paraneoplastiche neurologiche

Effetti collaterali neurologici della chemioterapia



Tumori Cerebrali Metastatici: Epidemiologia



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

I tumori cerebrali metastatici costituiscono circa il 40% della patologia tumorale cerebrale.

L'aumento dell'incidenza delle metastasi cerebrali è dovuto a diversi fattori, ovvero:

1. all'allungamento della sopravvivenza nei pazienti oncologici, grazie ai miglioramenti chemioterapici nel trattamento del cancro metastatico;
2. al maggior utilizzo della TC/RM nello studio dell'encefalo;
3. al fatto che molti chemioterapici non oltrepassano la barriera ematoencefalica, creando così nell'encefalo aree non raggiunte dal farmaco.



Primary Tumor Type in 729 Patients with Brain Metastases



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

Primary Type	No. Total (%)	No. Single (%)	No. Multiple (%)
NSCLC	178 (24)	89 (50)	89 (50)
Breast	121 (17)	59 (49)	62 (51)
SCLC	110 (15)	48 (43)	62 (56)
Melanoma	80 (11)	39 (49)	41 (51)
Renal cell	45 (6)	25 (56)	20 (44)
Gastrointestinal	45 (6)	30 (67)	14 (33)
Uterine/vulvar	38 (5)	20 (53)	18 (47)
Unknown	33 (5)	23 (70)	10 (30)
Ovarian	14 (2)	8 (57)	6 (43)
Bladder	14 (2)	9 (64)	5 (36)
Prostate	11 (2)	9 (82)	2 (18)
Testicular	11 (2)	6 (55)	5 (45)
Miscellaneous	29 (4)	19 (65)	10 (35)
Total	729/100	384 (53)	345 (47)

NSLC = nonsmall cell lung carcinoma, SCLC= small cell lung cancer



Breast cancer and brain metastases



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

Risk Factors

Age (*Tsukada 2003*)

↪ **Hormonal Receptors** (*Samaan 1984*)

ER - vs ER+ : 10% vs 4%

↪ **Overexpression HER2 and Trastuzumab** (*Kallionemi 1991, Burstain 2003*)

- predictor of site of first relapse : 4.3% vs 0.4%

- increase incidence of BM in HER2 + T treated pts

- higher incidence in trastuzumab (28-43%)

↪ **Adjuvant chemotherapy vs no treatment** (*Carey BCRT 2001*)

50% vs 26% (p=0.012)



Presentation



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

- Headaches (40 to 50%)
 - Worse when bending or straining
- Seizures (10-20%)
- CVA symptoms (5-10%)
- Focal neurologic dysfunction
- Cognitive dysfunction



Number of Mets



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

- 53% of brain mets are single
 - Colon, breast, thyroid, lung adenocarcinoma, renal cell
- 47% are multiple
 - Melanoma, small cell lung cancer



Prognosis



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

- Untreated: one month
- Steroids alone: 2 months
- XRT: 3 to 6 months
- Surgery and XRT: 10 to 16 months
- Overall one-year survival is ~ 10%





Linee Guida AIOM 2008 Neoplasie cerebrali



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

Ai fini prognostici può essere utile la seguente classificazione RTOG in 3 classi (Gaspar Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000):

Classe	Fattori Prognostici	Sopravvivenza mediana in mesi
I	KPS \geq 70, tumore primitivo controllato, età < 65 anni, non metastasi extracraniche	7,1
II	KPS \geq 70, tumore primitivo non controllato, oppure età > 65 anni, oppure metastasi extracraniche	4,2
III	KPS < 70	2,3

Chemioterapia: Pazienti che presentano metastasi cerebrali di neoplasie chemiosensibili alla prima diagnosi (microcitoma, mammella, testicolo) vanno sempre valutati per chirurgia in relazione al numero di metastasi ed all'entità della malattia sistemica. Nei pazienti non operabili, la chemioterapia sistemica può ottenere significative risposte anche sulle localizzazioni cerebrali ma un consolidamento con WBRT è sempre consigliato (LDP II) (Postmus J Clin Oncol 2000, Franciosi Cancer 1999).

Considerazione preliminare

*"Si sta come
d'autunno
sugli alberi
le foglie."*

Soldati, Giuseppe Ungaretti, 1918



È comune un atteggiamento fatalista verso la malattia metastatica.

Il ruolo principale dell'Oncologo Medico è di non condividere questa visione.



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

Tumori cerebrali primitivi

Tumori cerebrali metastatici

Sindromi paraneoplastiche neurologiche

Effetti collaterali neurologici della chemioterapia



Paraneoplastic Neurological Syndrome (PNS) Definition

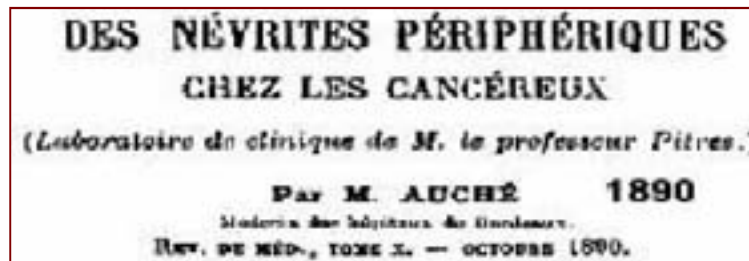


Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

A disorder in which a particular neoplasm associates with a remote but specific effect on the nervous system more frequently than would be expected by chance

Henson and Urich, 1965

PNS: First association



Long History.....



PNS: Importance



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

- Neurological symptoms precede cancer
- Cause severe morbidity and mortality
- May be treatable
- Hint at unique "onconeural" relationship
- Are present in more differential diagnoses than almost any other group of conditions



PNS: Incidence



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

-Common (mild disorders of nerve and muscle e.g neuro-myopathy) **BUT**

-**Specific syndromes uncommon**

-LEMS 3% (SCLC)

-PEM/PSN 0.3% (SCLC)

-PCD 0.1% (ovary)

-**Overall < 1% of cancers**



Sindromi Paraneoplastiche



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

	Microcitoma	Grandi cell.	Squamoso	Adenoca.
SIADH	+++	+	+	
ACTH ectopico	+++			
Ginecomastia	++	+	+	
Lambert-Eaton	++			
Ipercalcemia non metastatica	++	+++	+++	+
Osteoartropatia ipertrofica	+	+++	++	+++
Piastrinopenia	++	++	++	++
Alt. Coagulazione	++	++	++	++++



PNS: Sindromes



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

Several syndromes may be related to one type of neoplasm
e.g. Small Cell Lung Cancer (SCLC)

Neurology: Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS)

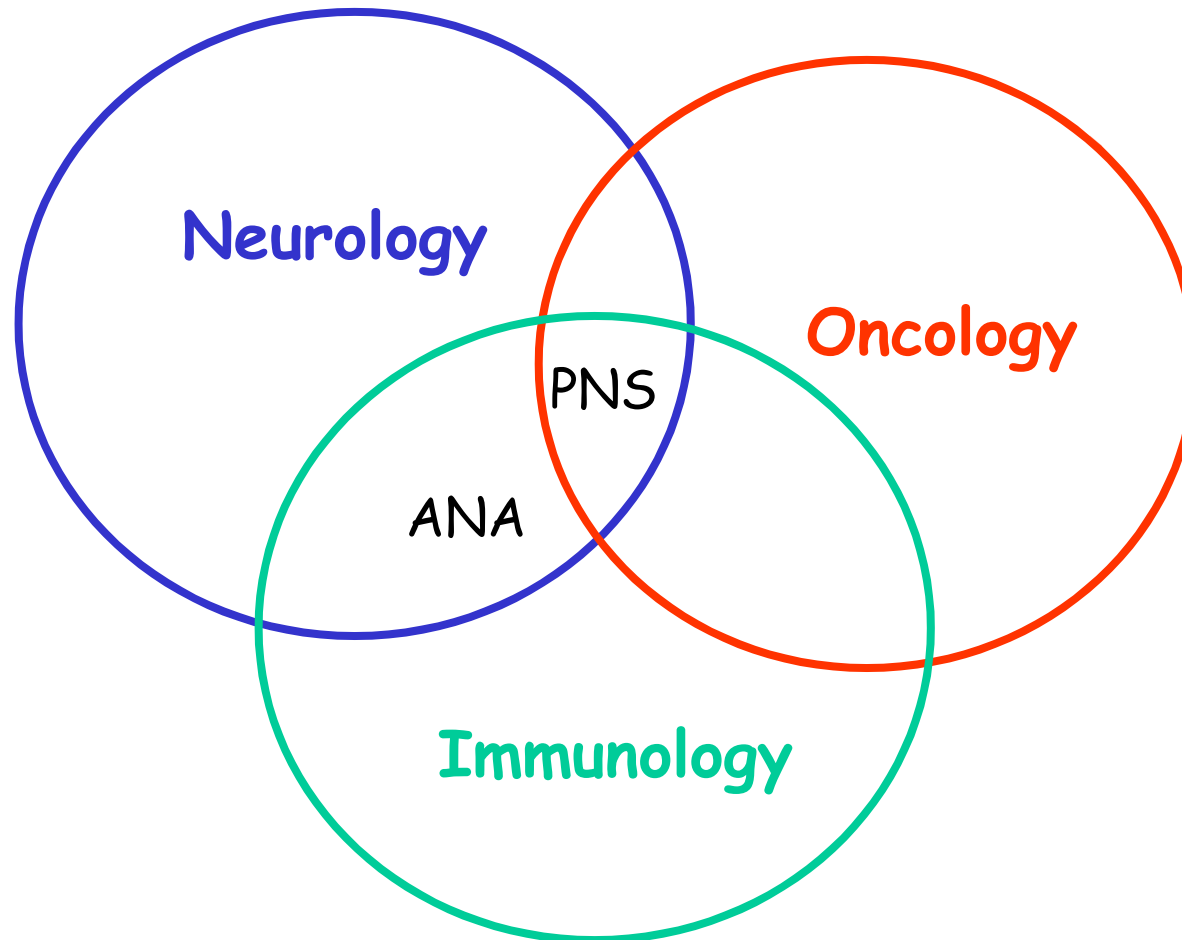
paraneoplastic encephalomyelitis / sensory
neuropathy (PEM/PSN)

paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD)

Endocrine: ACTH, PTH, MSH, ADH



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como





PNS: Anti-neural antibodies



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

Antibody	Target	Tumour	Syndrome
Hu (ANNA-1)	Pan-neuronal nuclei	SCLC (80%)	PEM/PSN, PCD
Yo (PCA-1)	Purkinje cytoplasm	Ovary, breast	PCD
Ri (ANNA-2)	As Hu but not PNS	Breast	POM
Tr	As with Yo but M layer	Hodgkin's	PCD
GluR1	mGluR1 receptor	Hodgkin's	PCD
CV2	Oligo cytoplasm	SCLC, Uterine sarcoma	LEMS, PCD, LE
Amphiphysin	Synaptic vesicle	Breast, SCLC	Stiff-person, PEM
Ma1 (Ma)	Pan-neuronal, testis	Breast, colon	PCD, dysphagia
Ma2 (Ta)	Pan-neuronal, testis	Testicular	LE, b'stem enceph



PNS: Summary



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

- ✓ Can affect virtually any part of NS;
- ✓ Autoimmunity to 'onconeural antigens';
- ✓ Specific antibody associations;
- ✓ Often multiples sites affect;
- ✓ Occasional spontaneous remission;
- ✓ Variable response to treatment.



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

Antigenic Determinants in IgM Paraprotein-Related Neuropathies

Eduardo Nobile-Orazio

Abstract

The association of neuropathy with IgM paraprotein has been known for several years, but only recently the pathogenetic relevance of this association has been clarified. Reactivity of the paraprotein with several neural antigens has been reported even if their pathogenetic relevance is not always clear. IgM binding to the Myelin-associated glycoprotein (MAG) is associated with a homogeneous demyelinating neuropathy, deposits of the paraprotein and complement on nerve myelin, and improvement concomitantly to anti-MAG IgM reduction. In particular, treatment with rituximab durably improved the neuropathy in two thirds of the patients, particularly those with moderately increased anti-MAG titres, which might be more easily reduced by this treatment. Several other IgM reactivities with nerve antigens have been reported in these patients, including several gangliosides and sulfatide even if, with the only exceptions of anti-sulfatide and anti-GQ1b ganglioside reactivities, their possible pathogenetic relevance remains to be established.

Clinical Lymphoma & Myeloma, Vol. 9, No. 1, 107-109, 2009; DOI: 10.3816/CLM.2009.n.029

Keywords: Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Neuropathy, Waldenström's macroglobulinemia, Waldenström



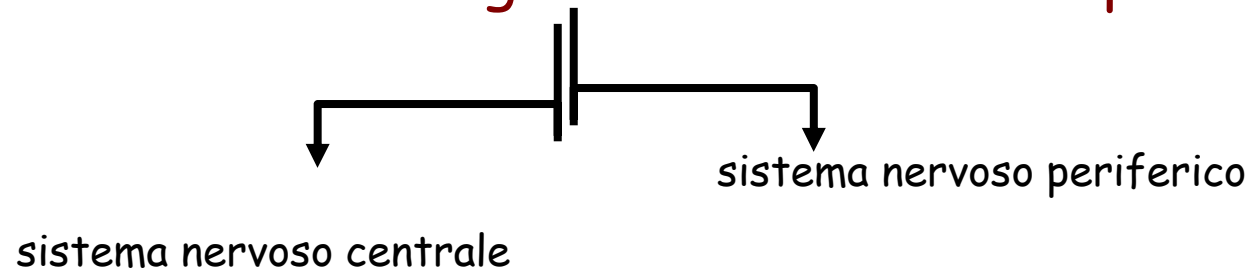
Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

Tumori cerebrali primitivi

Tumori cerebrali metastatici

Sindromi paraneoplastiche neurologiche

Effetti collaterali neurologici della chemioterapia





Central nervous system toxicity



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

Encefalopathy is uncommon when conventional drug dosage are administered systemically; ifosfamide encefalopathy is an exception occurring in 10-30 % of treated pts;

CNS toxicity is more frequent when the drug are administrated intrathecally; i.e. acute and chronic neurotoxicity of methotrexate

→ Transient aseptic meningitis , chronic leukoencephalopathy;

→ Genetic polymorphism for methionine could be a potent risk factor for MTX induced CNS toxicity.



Central nervous system toxicity



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

... Chemotherapy effects on brain may be a myth
the memory changes and thinking difficulties (**called chemobrain or chemofog**)
experienced by women getting chemotherapy are more likely due to the stress and
emotional effect of being diagnosed with breast cancer rather than from the
chemotherapy.

Earlier research suggests that chemotherapy does cause changes in memory and
thinking. .

Many parts of breast cancer diagnosis and treatment besides chemotherapy can
contribute to chemofog or chemobrain:

- medicines that treat side effects
- low blood cell counts
- hormonal changes
- menopause
- emotional stress, anxiety, fear, uncertainty, and depression
- altered routines, expectations, and responsibilities
- aging

60th annual meeting of the American Academy of Neurology in Chicago..



Peripheral nervous system toxicity



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

Vinca alkaloids → axonal "dying back" neuropathy

Platinum derivatives (cisplatin e oxaliplatin) → sensory neuropathy

Taxanes (paclitaxel , docetaxel) → sensory-motor neuropathy



Peripheral nervous system toxicity



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

The severity of CPN is related to total dose and to shorter interval of drug administration;

Patients with preexistent neuropathy are at particular risk;

Symptoms and signs predominant in the lower limbs.



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

Evaluating the Total Costs of Chemotherapy-Induced Toxicity: Results from a Pilot Study with Ovarian Cancer Patients

ELIZABETH A. CALHOUN, CHIH-HUNG CHANG, EMILY E. WELSHMAN, DAVID A. FISHMAN,
JOHN R. LURAIN, CHARLES L. BENNETT

The Institute for Health Services Research and Policy Studies, Department of Obstetrics and Gynecology, the Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center, Northwestern University Medical School, Department of Medicine, Division of Hematology/Oncology, Chicago, Illinois, USA and the Chicago VA Healthcare System/Lakeside Division, Chicago, Illinois, USA

Table 3. Total costs of chemotherapy-associated toxicity for women with ovarian cancer

Category	Mean neurotoxicity costs (n = 42)	% of Total costs	Mean neutropenia costs (n = 26)	% of Total costs	Mean thrombocytopenia costs (n = 15)	% of Total costs
Total costs	\$206,138		\$295,878		\$113,257	
Direct total	\$28,878	14%	\$196,189	66%	\$49,024	43%
Indirect total	\$177,260	86%	\$99,689	34%	\$64,233	57%
Mean total per patient	\$4,908		\$11,380		\$7,550	



Azienda Ospedaliera
Sant'Anna Coma

Journal of the Peripheral Nervous System 14:69-71 (2009)

ANNOUNCEMENT

CI-PERINOMS: chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures study

The CI-PERINOMS Study Group*

According to the protocol, the clinimetric assessment of CIPN will be performed at two levels: a Core and an Extended study. The Core study has been designed to be feasible in both Oncology and Neurology departments, whereas the Extended study requires a neurophysiological examination. As part of

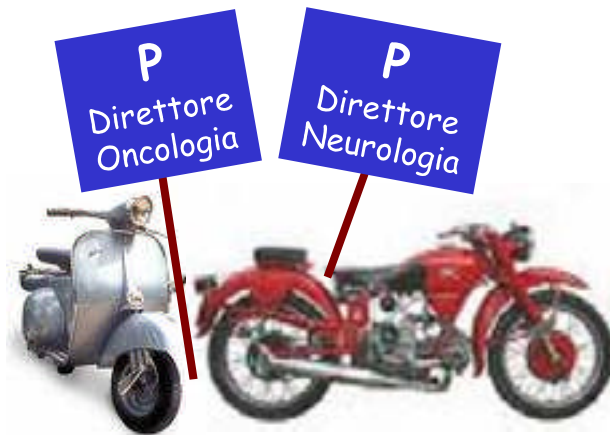


Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

GRAZIE A



Angelo Taborelli



Marco Arnaboldi



Mario Guidotti



Table 3. Total costs of chemotherapy-associated toxicity for women with ovarian cancer



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

Category	Mean neurotoxicity costs (<i>n</i> = 42)	% of Total costs	Mean neutropenia costs (<i>n</i> = 26)	% of Total costs	Mean thrombocytopenia costs (<i>n</i> = 15)	% of Total costs
Total costs	\$206,138		\$295,878		\$113,257	
Direct total	\$28,878	14%	\$196,189	66%	\$49,024	43%
Indirect total	\$177,260	86%	\$99,689	34%	\$64,233	57%
Mean total per patient	\$4,908		\$11,380		\$7,550	



Terapia di Supporto



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

Copertura antiepilettica: Pazienti con tumore cerebrale ed episodi epilettici richiedono una terapia anti-epilettica profilattica (preferibili i farmaci non induttori dei citocromi p450 epatici, come acido valproico), oppure altri di più recente introduzione quali, in monoterapia topiramato, lamotrigina, oxcarbamazepina leviracetam o pregabalin), con controlli dei livelli plasmatici (laddove eseguibili) in relazione a possibili interferenze farmacologiche con chemioterapici, FANS e antibiotici (Maschio J Neuroncol 2006, Maschio Funct Neurol 2006).

La copertura anti-epilettica in pazienti con neoplasia cerebrale senza crisi comiziali rimane controversa, in quanto, pur essendo frequentemente utilizzata nella pratica clinica, manca la dimostrazione di una significativa riduzione di incidenza di fenomeni critici mentre si riscontrano fenomeni allergici in più del 20% dei pazienti trattati (LDP III) (Glantz Neurology 2000 [Linee Guida dell'Associazione Americana dei Neurologi], Holland Neurol Clin 2001, Wen Curr Opin Oncol 2002). Inoltre, il trattamento prolungato con farmaci anticomiziali può provocare deficit cognitivi (Klein Lancet 2002; 360: 1361-1368)



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

Metastasi singola: La chirurgia è l'opzione di scelta in caso di metastasi singola in paziente con malattia sistemica controllata, e prolunga la sopravvivenza rispetto alla sola radioterapia da 4 a 10 mesi (LDP I) (Patchel N Engl J Med 1990, Vecht Ann Neurol 1993), anche se solo il 10% dei pazienti hanno metastasi singole, di cui solo il 50% sono operabili radicalmente. Uno studio randomizzato ha dimostrato come l'aggiunta della radiocirurgia stereotassica alla radioterapia panencefalica aumenta la sopravvivenza dei pazienti con metastasi singola non resecabile alla diagnosi (LDP II) (Andrews Lancet 2004).

La radioterapia panencefalica (WBR), 30-40 Gy in 2-3 settimane, dopo resezione chirurgica riduce le recidive intracraniche, mantenendo una migliore funzionalità neurologica, ma non modifica la sopravvivenza (LDP II) (Patchel JAMA 1998). Per lesioni di piccole dimensioni (<2,5 cm), singole o comunque in numero inferiore a 3-4, la radiocirurgia stereotassica può essere una valida alternativa terapeutica alla chirurgia, seguita o meno da radioterapia panencefalica. (Gerosa Curr Opin Oncol 2003). Anche se finora non sono stati disegnati studi clinici in grado di stabilire se la radiocirurgia possa sostituire la chirurgia nel trattamento della metastasi cerebrale singola (Metha Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005).



Azienda Ospedaliera
Sant' Anna Como

Chemioterapia: Pazienti che presentano metastasi cerebrali di neoplasie chemiosensibili alla prima diagnosi (microcitoma, mammella, testicolo) vanno sempre valutati per chirurgia in relazione al numero di metastasi ed all'entità della malattia sistemica. Nei pazienti non operabili, la chemioterapia sistemica può ottenere significative risposte anche sulle localizzazioni cerebrali ma un consolidamento con WBRT è sempre consigliato (LDP II) (Postmus J Clin Oncol 2000, Franciosi Cancer 1999).