

Gestione e trattamento delle metastasi cerebrali da carcinoma mammario

Beatrice Taurelli Salimbeni

Medico in formazione specialistica in Oncologia Medica
Azienda Ospedaliero Universitaria Sant'Andrea
Facoltà di Medicina e Psicologia
Università "Sapienza" Roma

Metastasi cerebrali nel carcinoma mammario

- La neoplasia mammaria è la 2° causa di lesioni secondarie cerebrali.
- Le pazienti con tumore mammario che sviluppano metastasi encefaliche sono circa il 15%.
- Metastasi cerebrali si sviluppano nel 25-46% di pazienti Triple Negative; nel 30-55% delle pazienti Her2+; nel 10% delle pazienti con malattia ormono-positiva.

(Management of breast cancer brain metastases: Focus on human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer Peng Yuan, Song-Lin Gao)*

Phillips, C., Jeffree, R. & Khasraw, M. Management of breast cancer brain metastases: A practical review. *Breast* (2017)

Metastasi cerebrali nel carcinoma mammario



FATTORI DI RISCHIO

- ✓ HER 2 amplificato
- ✓ Recettori ormonali negativi
- ✓ Alto grading tumorale
- ✓ Giovane età

(Management of breast cancer brain metastases: Focus on human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer Peng Yuan, Song-Lin Gao)*

Phillips, C., Jeffree, R. & Khasraw, M. Management of breast cancer brain metastases: A practical review. *Breast* (2017)

Tumore della mammella Triple negative (TNBC)

- Spiccata tendenza a metastatizzare a livello del SNC
- Intervallo breve tra malattia in stadio precoce e diagnosi di metastasi cerebrali
- Comune la comparsa de novo di malattia cerebrale.
- Frequentemente compaiono in un contesto di chemioresistenza con PD extracranica o recidivano dopo RT.
- Prognosi infausta (sopravvivenza media dalla comparsa di mts cerebrali è 6 mesi).

Metastasi cerebrali nel carcinoma mammario

Tumore della mammella ormonopositivo (HR + HER2-):

- Non è comune l'esordio metastatico con malattia cerebrale.
- Le metastasi al SNC riguardano una fase tardiva della malattia, spesso dopo diverse linee di trattamento.
- Sopravvivenza media dalla comparsa di mts cerebrali 15-17 mesi.

Metastasi cerebrali nel carcinoma mammario

Tumore della mammella HER2+ (HER2BC)

- Tendenza spiccata alle mts cerebrali, nel 2% dei casi è la prima sede di metastatizzazione.
- Sopravvivenza media dalla comparsa delle mts cerebrali: se ER neg 17.9 mesi se ER pos 22.9 mesi.
- Spesso le mts cerebrali si manifestano quando la malattia viscerale è ben controllata dalla terapia target.
- Più comunemente rispetto agli altri fenotipi la malattia cerebrale è la causa della morte.
- Sembra esserci particolare tropismo per la fossa posteriore, tendenza a multiple piccole lesioni diffuse o la diffusione leptomeningea.

Metastasi cerebrali nel carcinoma mammario



- Aumento della OS delle pazienti HER2+ M+ → Attuale aumento dell'incidenza delle metastasi cerebrali.
- Terapia target molto efficace sulla malattia extracranica ma circa il 50% delle pazienti muore per malattia cerebrale.
- Qual è lo standard di cura? Quale è la terapia target migliore per il SNC?

Metastasi cerebrali nel carcinoma mammario

TRASTUZUMAB

- Anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato, alto PM con limitata capacità di attraversare la BEE.
 - Diversi studi hanno dimostrato l'effetto del trastuzumab sulle mts cerebrali.
-
- ❑ Trastuzumab vs no trastuzumab longer median time to BM (15 months vs. 10 months, $P < 0.035$) and median time to death (14.9 vs. 4.0 months, $P < 0.0005$) *Park et al*
 - ❑ Mean survival of patients with HER2-positive BCBM was prolonged when treated with trastuzumab (17.5 vs. 11 months). *Rostami et al*

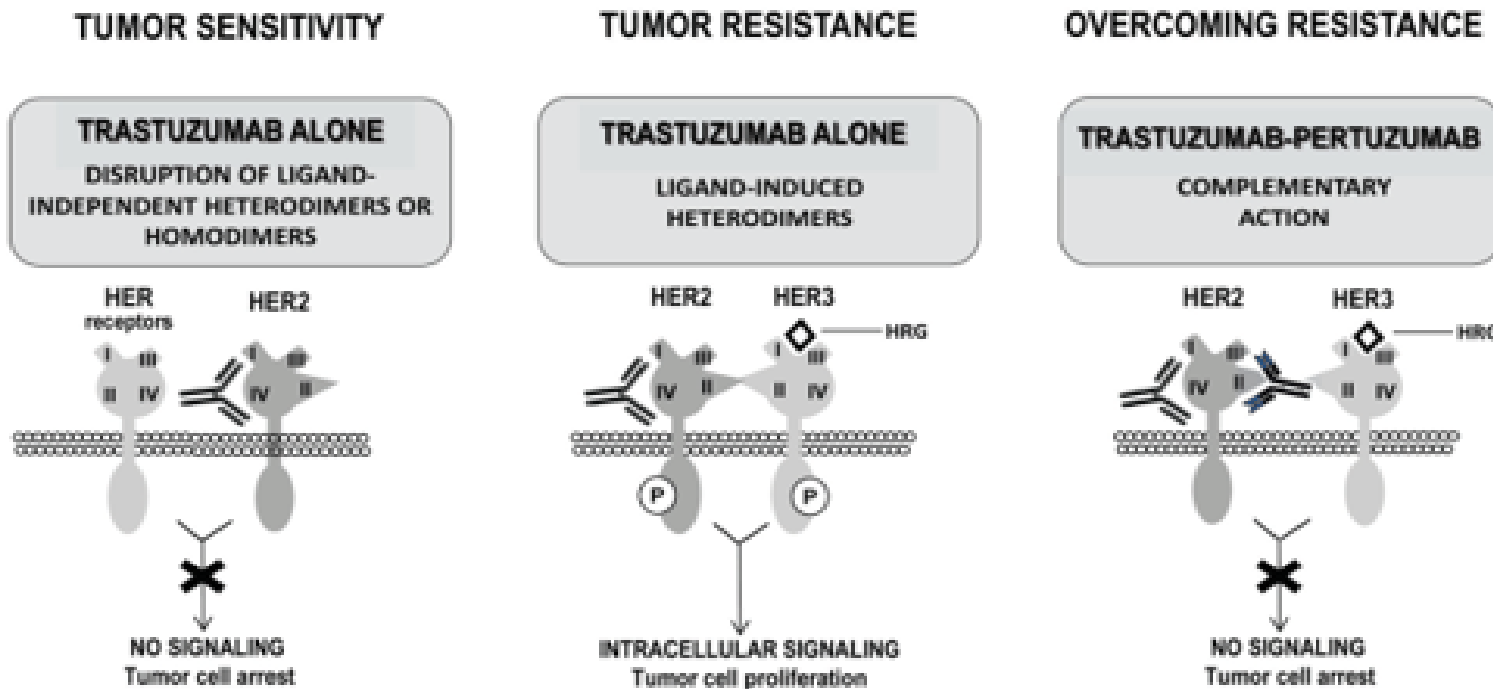
Park, Y. H. et al. Trastuzumab treatment improves brain metastasis outcomes through control and durable prolongation of systemic extracranial disease in HER2-overexpressing breast cancer patients. *Br. J. Cancer* (2009)

Rostami, R., Mittal, S., Rostami, P., Tavassoli, F. & Jabbari, B. Brain metastasis in breast cancer: a comprehensive literature review. *Journal of Neuro-Oncology* (2016).

Metastasi cerebrali nel carcinoma mammario

PERTUZUMAB

- Pertuzumab è un anticorpo IgG1 monoclonale umanizzato. Legandosi a HER2, inibisce la dimerizzazione di HER2 con altri recettori HER.



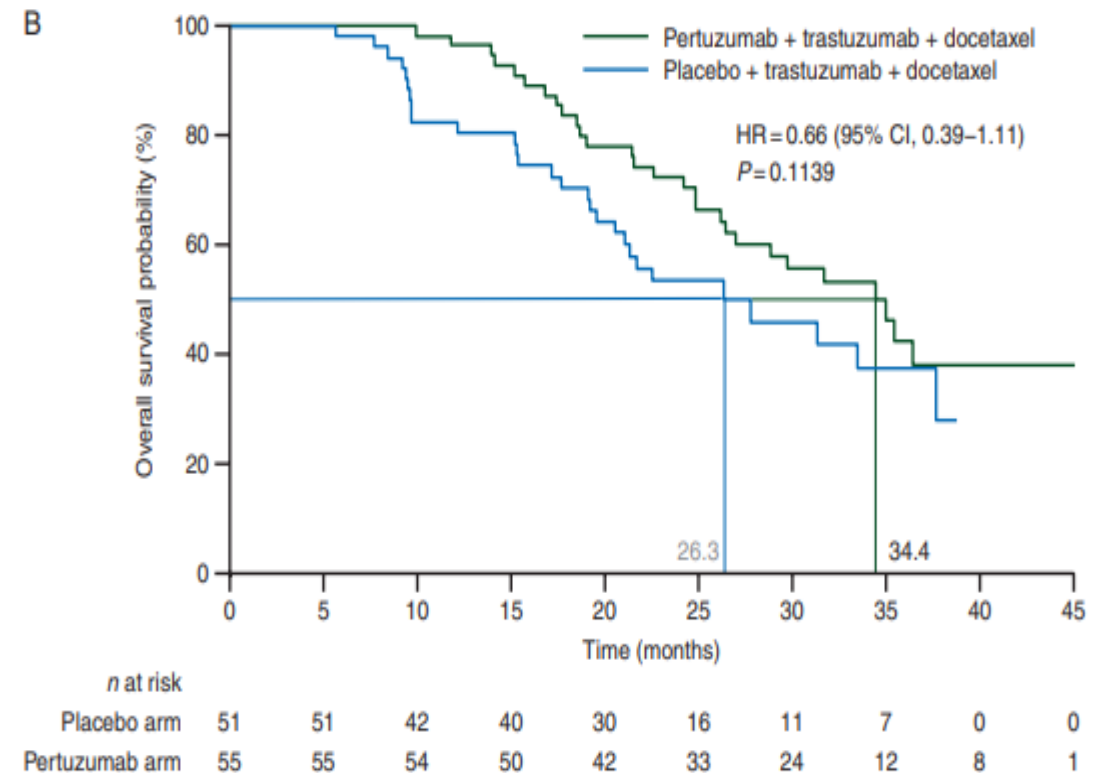
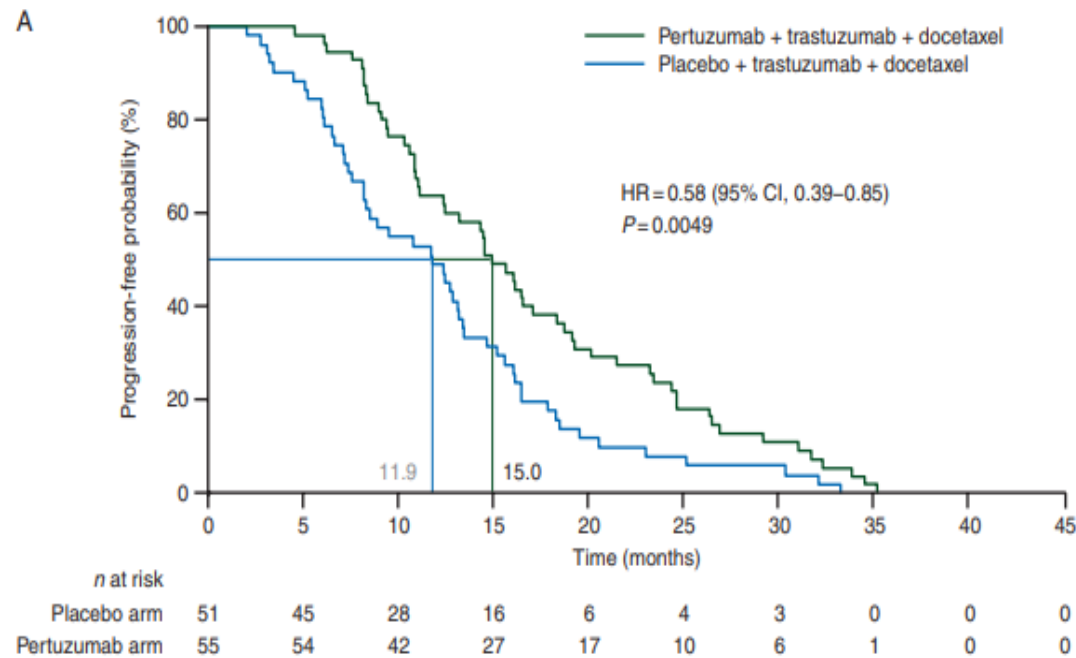
Metastasi cerebrali nel carcinoma mammario

- Analisi esploratoria dello studio CLEOPATRA a proposito dell'incidenza e del tempo allo sviluppo delle metastasi cerebrali.

CLEOPATRA trial	Placebo arm	Pertuzumab arm
Pazienti con mts cerebrale come I sede di PD	12.6% (51 di 406)	13.7% (55 di 402)
Overall con PD cerebrale	15.3% (62 di 406)	15.7% (63 di 402)
Tempo medio alla PD cerebrale	11.9 mesi	15.0 mesi <i>HR= 0.58, 95% CI 0.39–0.85, P = 0.0049</i>
OS mediana	26.3 mesi	34.4 mesi <i>HR = 0.66, 95% CI 0.39–1.11. not statistically significant for the log-rank test (P = 0.1139) but were significant for the Wilcoxon test (P = 0.0449).</i>

Swain SM, Baselga J, Miles D, et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: Results from the randomized phase III study CLEOPATRA. Ann Oncol. 2014

Metastasi cerebrali nel carcinoma mammario



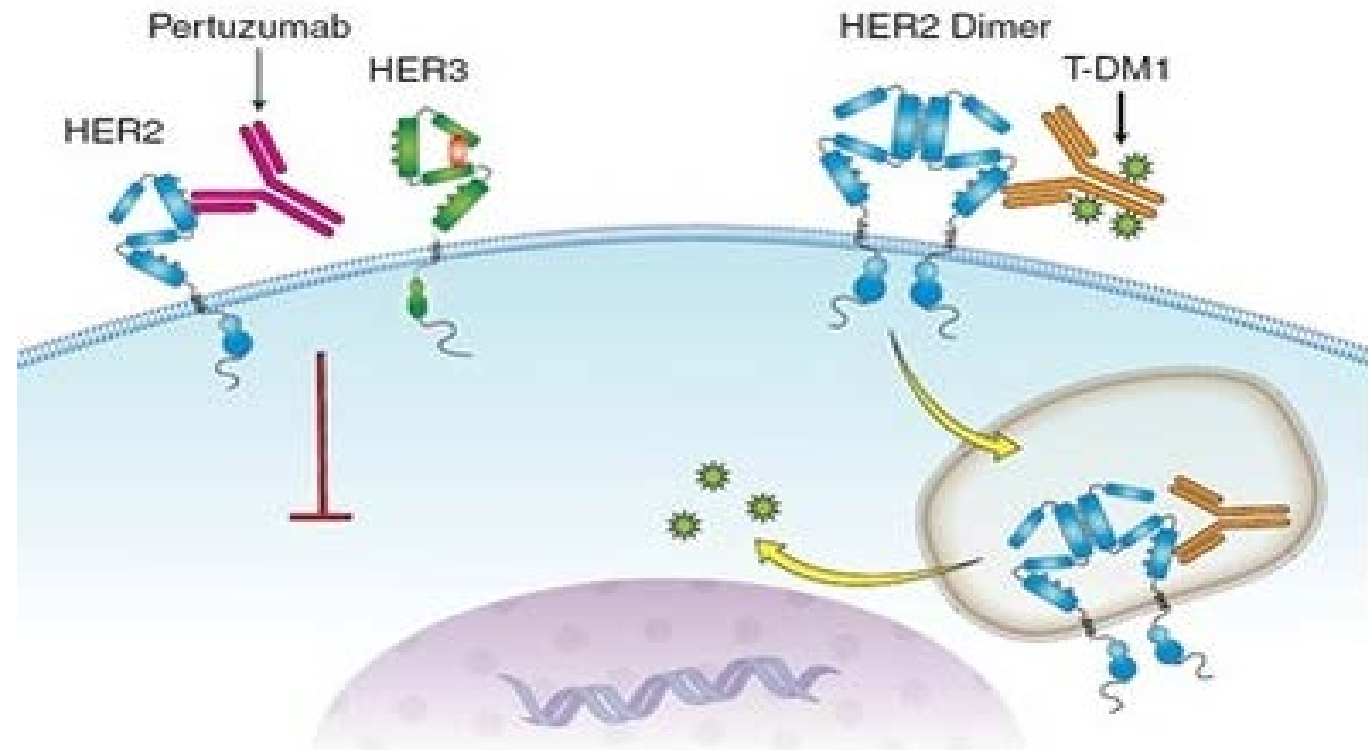
Swain SM, Baselga J, Miles D, et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: Results from the randomized phase III study CLEOPATRA. *Ann Oncol.* 2014

Figure 1. Kaplan-Meier estimates of time to CNS metastases as first site of disease progression (A) and overall survival in patients who developed CNS metastases as first site of disease progression (B).

Metastasi cerebrali nel carcinoma mammario

T-DM1

anticorpo-farmaco coniugato che contiene trastuzumab, un anticorpo monoclonale umanizzato della classe delle IgG1 legato in modo covalente a DM1, un inibitore dei microtubuli.



Metastasi cerebrali nel carcinoma mammario

EMILIA

T-DM1 vs xeloda-lapatinib

	T-DM1	Xeloda-lapatinib
Pazienti randomizzati	495	496
Pazienti con malattia cerebrale baseline	45	50
PD cerebrali pazienti già M+ SNC	22.2% (10/45)	16% (8/50)
PD cerebrali pazienti non con malattia cerebrale al baseline	2.0% (9/450)	0.7% (3/446)
PFS (mesi)	5.9	5.7 (HR)=1.00; P=1.000
OS (mesi)	26.8	12.9 (HR)=0.38; P=0.008



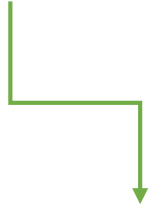
Krop, I. E. et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: A retrospective, exploratory analysis in EMILIA. Ann. Oncol. (2015).

Metastasi cerebrali nel carcinoma mammario

TH3RESA

T-DM1 vs physician's choice

Totale 602 pazienti



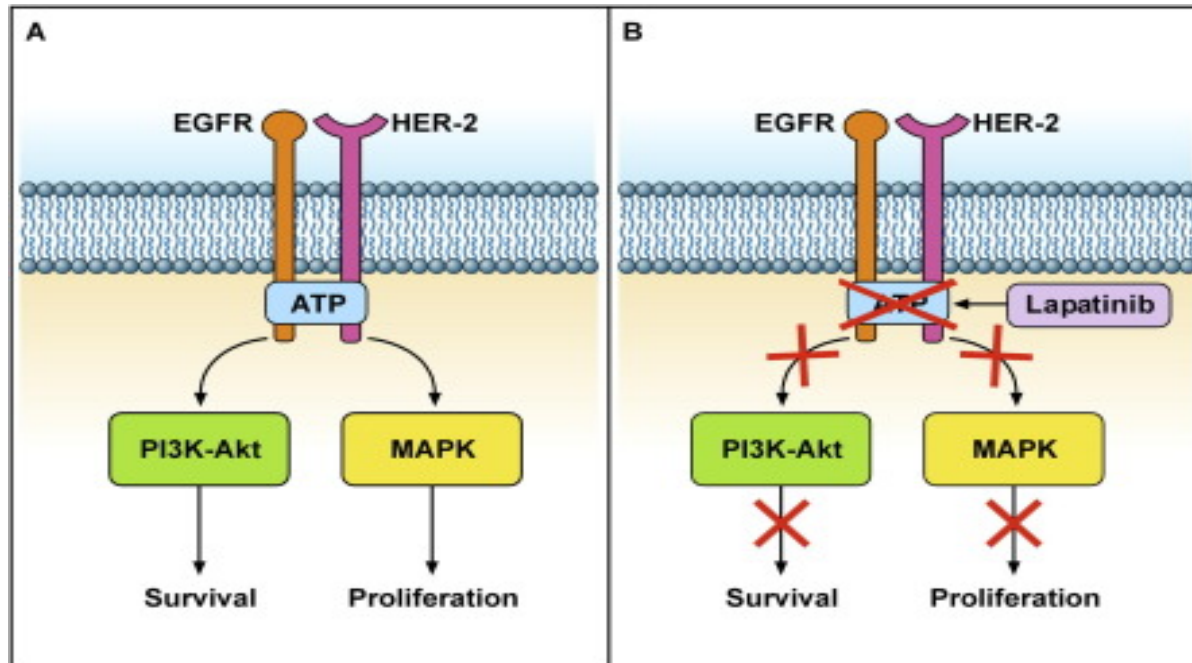
Tra le pazienti con malattia cerebrale dati sulla risposta al T-DM1 in 53 pazienti:
2 RC (3.8%), 11 RP (20.7%), 16 SD (30.1%)

Pazienti trattate con T-DM1	SNC M+	SNC M0
OS (mesi)	14 95% IC 12.2-15.8	32 95% IC 24.4-39.6
PFS (mesi)	7 95% IC 5.4-8-6	8 95% IC 5.7-10.3

Metastasi cerebrali nel carcinoma mammario

LAPATINIB

Inibitore della tirosin-chinasi associata al recettore HER1 e HER2. Agente lipofilico e a basso peso molecolare, con buona permeabilità teorica alla BEE.



Metastasi cerebrali nel carcinoma mammario

LANDSCAPE

Pazienti HER2+ con metastasi cerebrali non precedentemente trattate con WBRT, capecitabina o lapatinib.

- End point primario → risposta oggettiva a livello del SNC
- Risposta oggettiva a livello cerebrale in 29 pazienti su 44 (65.9%, 95% CI 50.1–79.5), con follow up mediano di 21.2 mesi.
- 22 pazienti (49%) hanno avuto tox relate al trattamento grado 3-4.

Bachelot, T. et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): A single-group phase 2 study. Lancet Oncol. 14, 64–71 (2013).

Metastasi cerebrali nel carcinoma mammario

Studio multicentrico di fase II

Pazienti con malattia HER2+ con lesioni metastatiche cerebrali in progressione, precedentemente trattati con trastuzumab e radioterapia encefalica.

- L'end point primario → risposta oggettiva cerebrale
- Pazienti arruolati 242, risposta oggettiva SNC con il lapatinib nel 6%.
- Analisi esploratoria: il 21% dei pazienti ha avuto una riduzione volumetrica delle lesioni del SNC del 20%.
- 50 pazienti hanno poi assunto xeloda + lapatinib → il 20% ha avuto una risposta cerebrale oggettiva e il 40% ha avuto una riduzione volumetrica del 20% delle lesioni cerebrali.

Metastasi cerebrali nel carcinoma mammario

CEREBEL

- End point primario → incidenza delle mts cerebrali come 1° sito di recidiva di malattia.

	Lapatinib+capecitabina	Trastuzumab+capecitabina
Incidenza SNC M+ come I sito di PD	3% (8/251)	5% (12/250) <i>(treatment differences, 21.6%; 95% CI, 22% to 5%; P 5 .360).</i>
PFS	6.6 mesi 95% CI, 5.7 to 8.1 months	8.1 months 95% CI, 6.1 to 8.9 months <i>(HR 1.30; 95% CI, 1.04 to 1.64)</i>
OS	22.7 months (95% CI, 19.5 months to not reached)	27.3 months (95% CI 23.7 months to not reached) <i>(HR 1.34; 95% CI, 0.95 to 1.90)</i>

Pivot, X. *et al.* CEREBEL (EGF111438): A phase III, randomized, open-label study of lapatinib plus capecitabine versus trastuzumab plus capecitabine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* (2015)

Metastasi cerebrali nel carcinoma mammario

LIMITI nella scelta

- Dati da studi di fase II, analisi retrospettive...
- Escluse le pazienti con malattia cerebrale attiva dai principali trials clinici.
- Numeri piccoli e popolazioni disomogenee.
- Assenza di studi che confrontano la miglior associazione RT+terapia target



Indicazione a seguire gli algoritmi terapeutici con farmaci anti-HER2 previsti per la malattia extracranica + trattamento locale cranico



Metastasi cerebrali nel carcinoma mammario

Paziente HER2+

- SRS e NHC per malattia locale (nuova diagnosi o recidiva)
- WBRT per malattia diffusa (>4 lesioni) o diffusione leptomeningea
- Terapia sistemica in base agli algoritmi terapeutici e in base alla malattia extracranica.

Paziente Triple negative

- NHC per lesioni grandi e sintomatiche
- No SRS per Alto rischio di recidiva
- WBRT + terapia sistemica

Paziente Ormono+

- WBRT se > 4 lesioni o paziente sintomatica
- Se malattia extracranica controllata posso ritardare la RT

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

beatrice.taurellisalimbeni@uniroma1.it

