

Léčba mozkových metastáz pacientek s karcinomu prsu- jak jsme úspěšní?

Martina Zimovjanová

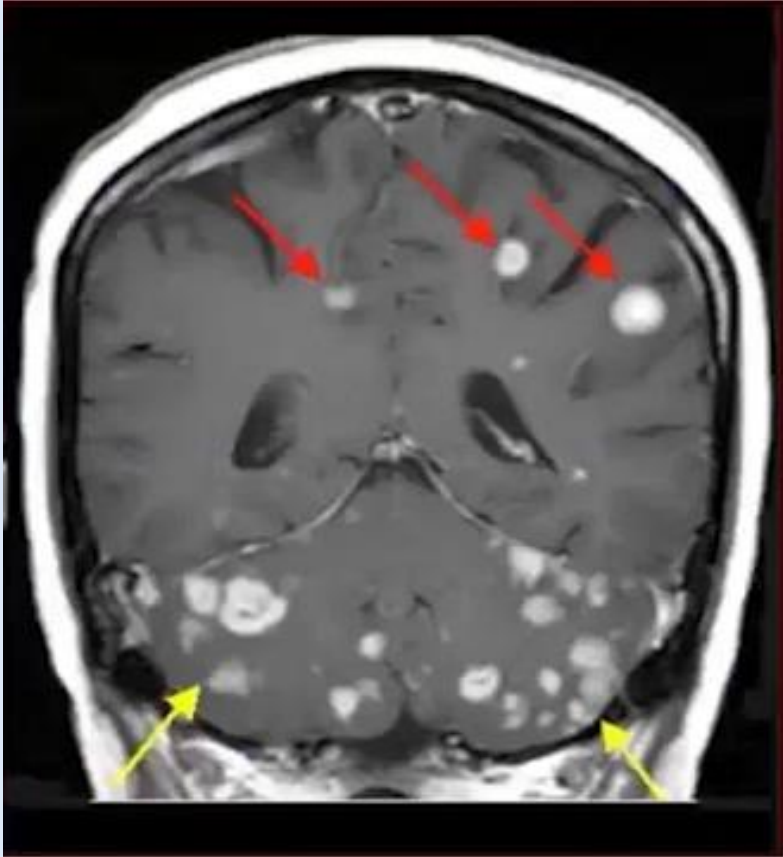
Onkologická klinika VFN a 1.LF UK

PragueONCO 2021

Osnova

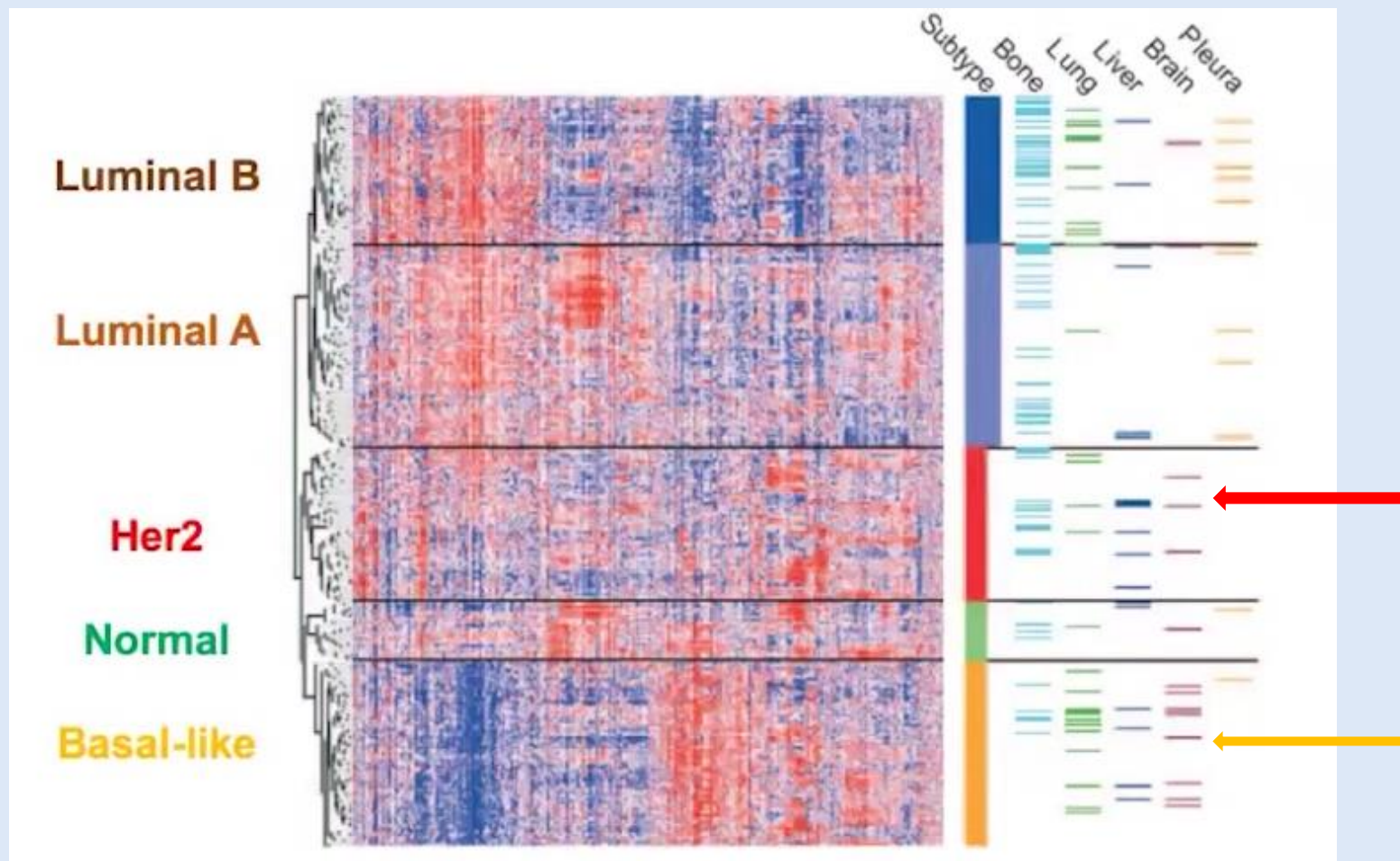
- Incidence mozkových metastáz (BM) u pacientek s karcinomem prsu
 - Prognoza nemocných dle subtypu onemocnění
 - Prevence a screening BM?
 - Současné možnosti lokální a systémové terapie
-
- Vlastní soubor pacientek s BM – léčebné výsledky

Metastázy v CNS



- Výskyt u 25% pacientů s nádorovým onemocněním
- C50 je 2.nejčastější příčina BM ¹
- C50 je nejčastější příčina karcinomatozy mening (LM) ²

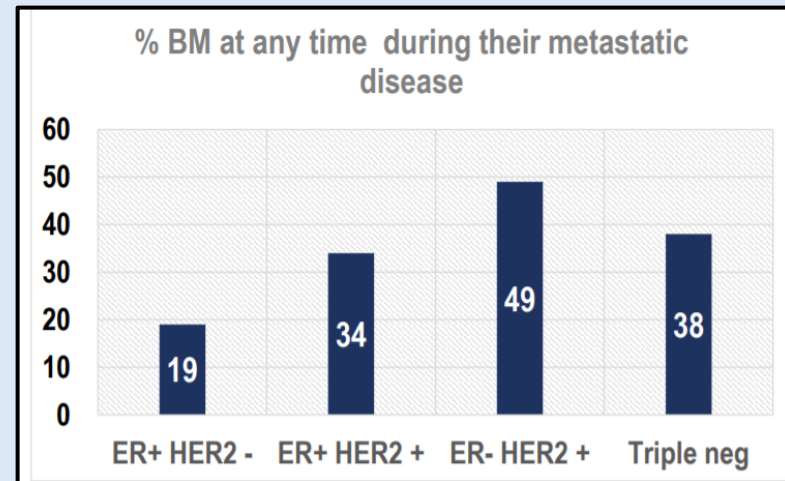
Subtyp C50- predilekční místa metastázování



Mozkové metastázy BC: jak velký problém?

- CNS častá lokalizace metastáz karcinomu prsu

- až 50% HER+ MBC
- 25-50% u mTNBC
- 50% u gBRCA1/2 MBC
- 10-15% ER+ MBC (30% s mPI3K ER+MBC)



- Diagnostikovány i u pacientek se systémovou kontrolou nemoci

Rozdílné charakteristiky BM u TNBC a HER2+

mHER2+

- Systémově SD nebo PR u 50% pacientek ¹
- Neurologická progrese příčinou úmrtí v 69% vs 29% u TNBC (p<0.001)
- Systémová progrese příčinou úmrtí v 17% vs 54 % u TNBC (p<0,001) ⁴
- Non-Luminal HER2+ -kratší BMFS ⁵

mTNBC

- Systémově SD nebo PR u 17% pacientek ²
- Vyšší incidence nových BM (HR 3.16; 95% CI 1.99-5.02),
- kratší interval k salvage WBRT (HR 3.79, 95% CI 1.36-10.56; p=0.01) a stereotaktické RT (HR 1.86; 95% CI 1.11-3.10; p=0.02) ³

Celkové přežití pacientek s BM BC

- Historická data: median OS 6 měsíců ^{1,2}
- OS v závislosti na PS, věk, kontrola extrakraniální choroby, (CNS jediná lokalizace metastáz) ³
- **DS-GPA (Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment):**
median celkového přežití v rozmezí 3 - 25 měsíců ⁴

1 Lee SS et al. Breast Cancer Res Treat 2008;111:523–530. 2 Bartsch R et al. Radiother Oncol 2006;80:313-317. 3 Gasper L et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:745-751, 4 Sperduto PW et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:655-661.

From which of the following diagnoses does your patient have brain metastases?

Lung Cancer >
Non-Small Cell and Small Cell

Melanoma >

Breast Cancer >

The estimated MST (median survival time) from the time of initial treatment of the brain metastases is:

6 months

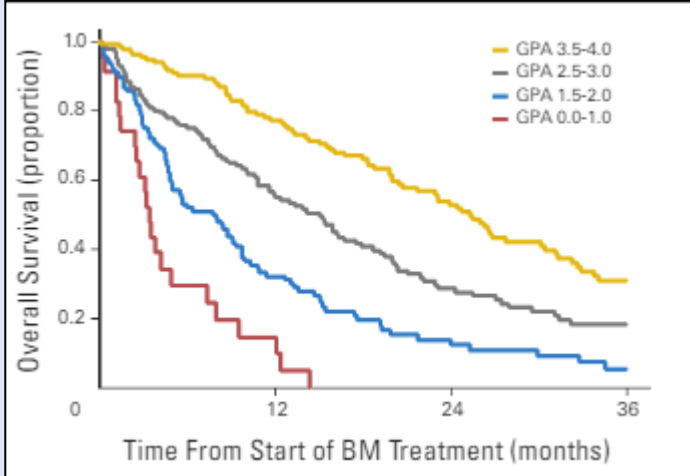
25th-75th percentile range: 2.5 - 12.3 months

>

>

Based on the following selected factors:

Diagnosis:	Breast Cancer	
Age:	less than 60 years	0.5
KPS:	70 - 80	0.5
Tumor subtype:	Basal triple-negative	0
Number of met.:	> 1	0
Extra-cranial met.:	Yes	0
Total GPA:		1



Symptomy postižení CNS

- Bolest hlavy (50%)
- Neurologické obtíže (50%)
- Organický psychosyndrom (30%)
- Epileptické záchvaty (15-20%)
- Zvýšení nitrolebního tlaku -nevolnosti, zvracení (35%)

Leptomeningeální rozsev



- LMD: infiltrace mening mozku a míchy
- Incidence 5% u mBC
- Lobulární BC 35%, TNBC 40% ze všech LMD
- Špatná prognóza OS 1,7-4,5m
- Prognostické faktory : PS, extrakraniální postižení, předchozí léčba

Diagnoza a léčba LMD

- Symptomy
 - Fokální neurologické symptomy
 - Radiologické známky na MRI
- Diagnoza
 - Ztluštění mening
 - Maligní buňky v mozkomíšním moku, cytologie, gl., laktát
 - Postižení mozku, míchy, obou lokalizací
- Léčba
 - Specifická terapie vs BSC
 - Intrathékální aplikace : Omayo rezervoár- MTX, Herceptin
 - RT při bulky disease

Prevence mozkových metastáz karcinomu prsu ?

- Pokroky v adjuvantní léčbě: žádný vliv na vysokou incidenci meta CNS jako 1. místo generalizace HER+ MBC

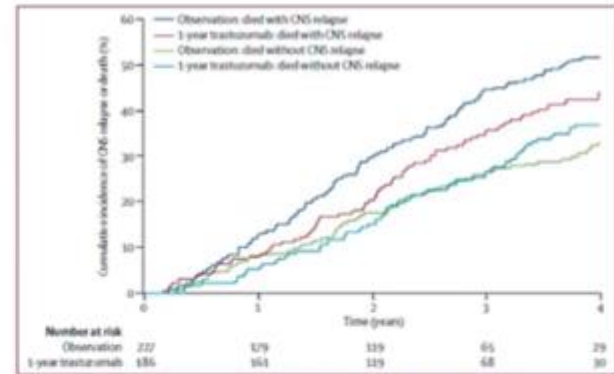
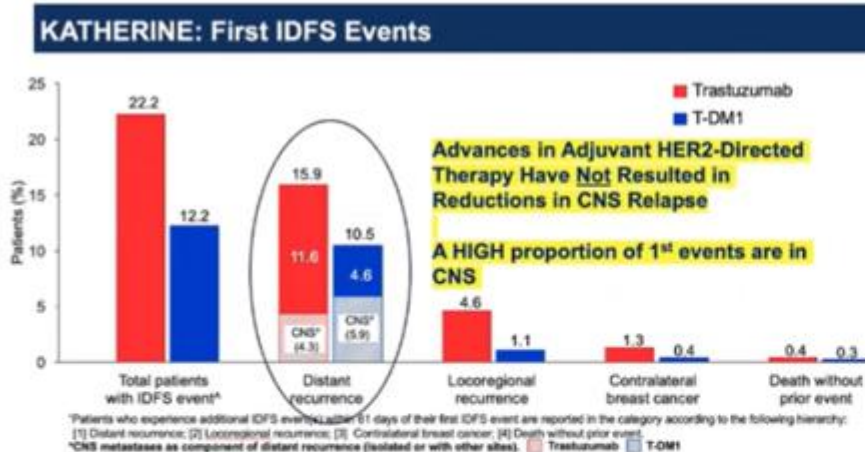


Figure 2: Competing risks analysis of cumulative incidence of CNS relapse in the 413 patients who had died for whom forms were returned. Curves for both groups are shown for the cumulative incidence of the competing events of death without CNS relapse at any time, and for CNS relapse reported any time before death. Time axis not drawn beyond 4 years, because numbers at risk are small. DFS=breast-free survival.

Once patients develop MBC, continuous and unabated risk of CNS involvement over time

5% pacientek s HER2+ EBC iniciálně relabuje v CNS

Von Minckwitz et al, NEJM 2019
Pestalozzi et al, Lancet Oncol 2013

Souhrn studií u HER+ MBC – ovlivnění vzniku / progresse meta CNS?

Trial	Intervention	Incidence of CNS mets/CNS progression	Time to CNS mets
CLEOPATRA	TH vs THP	13.7% vs 12.6%, p=NS	11.9 vs 15 mo (p=0.005)
EGF 100151	Capecitabine vs Lap-Cape	8% vs 6%, p=0.045	Not reported
CEREBEL	H-cape vs Lap-cape	5% vs 3%, p=NS	5.7 mo vs 4.4 mo, p=NS
EMILIA	TDM1 vs Lap Cape	2% vs 0.7%, p=NS (no CNS mets at BL) 22.2% vs 16.0%, p=NS (stable CNS mets at baseline)	Not reported
NEFERT-T	H-Paclitaxel vs Ner-Paclitaxel	17.3% vs 8.3%, p=0.045	HR 0.56, p=0.045
NALA	Lap-cape vs Ner-cape	29.2% vs 22.8%, p=0.043	Not reported

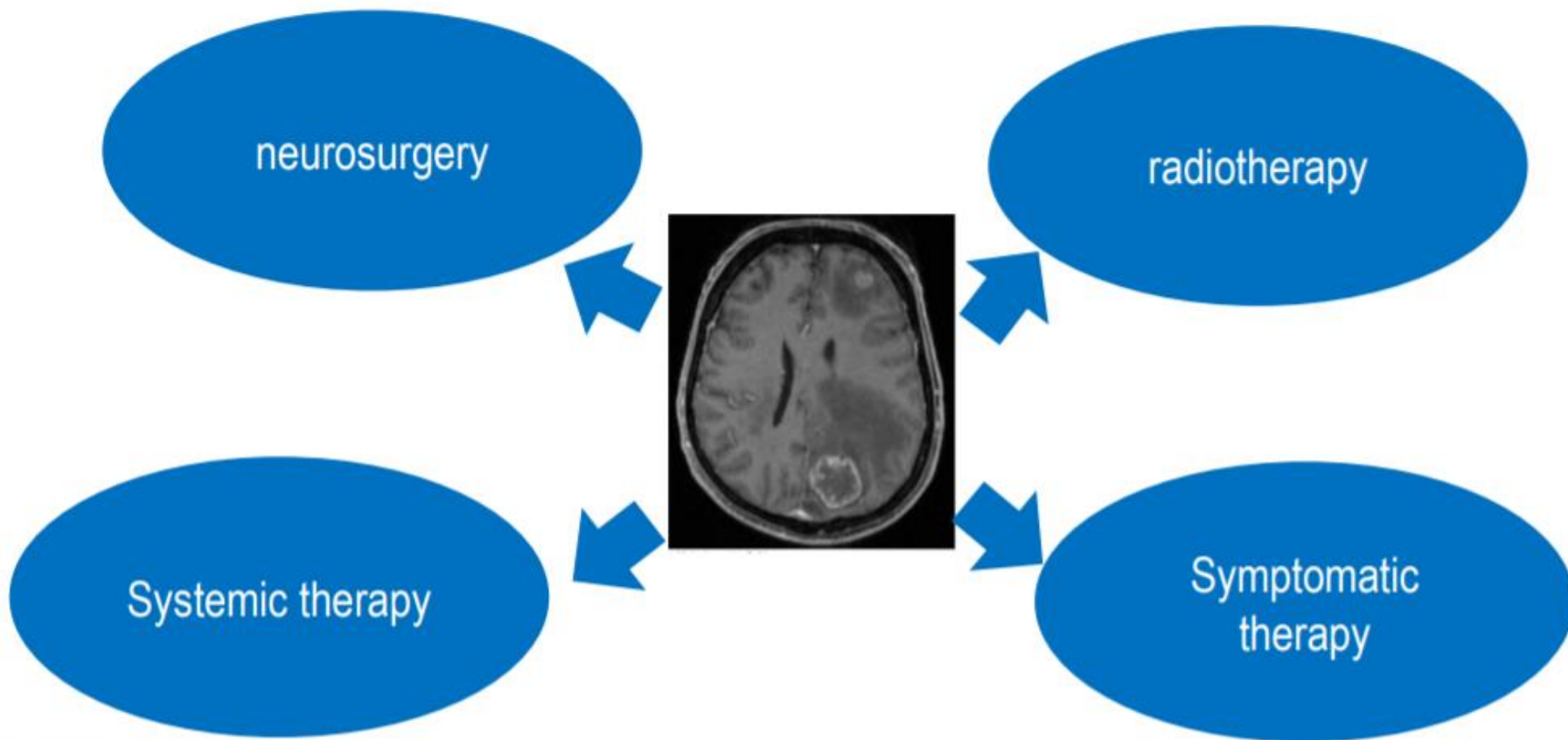
Swain et al, Ann Oncol 2014; Cameron et al, BCRT 2008; Pivot et al J Clin Oncol 2015; Krop et al, Ann Oncol 2015; Awada et al, JAMA Oncol 2016; Saura et al, ASCO 2019

Screening mozkových metastáz karcinomu prsu?

- studie dosud neprokázany benefit screeningu u asymptomatických pacientek
- 3 studie s MRI mozku probíhají od r. 2019

Study/PI	Patients	Accrual goal	Primary endpoint
NCT04030507 PI: Ayal Aizer Dana-Farber/Brigham	MBC, any subtype, starting 1 st or 2 nd line chemotherapy -or- IBC treated with curative intent	214	ER+ or HER2+: neuro QOL at 1 year TNBC: incidence of symptomatic brain mets (ie between screens) IBC: incidence of any brain mets
NCT03881605 PI: Katarzyna J Jerzak U Toronto	MBC, either HER2+ or TNBC	50	Feasibility, i.e. proportion to agree to enroll and complete study protocol
NCT03617341 PI: Joohyuk Sohn Yonsei University	MBC, either HER2+ or TNBC	200	Incidence of brain mets at initial dx of MBC and after progression on 1 st and 2 nd line therapy

Současné možnosti léčby meta CNS



Počet a lokalizace metastáz ovlivňuje volbu léčby

- **Neurochirurgické řešení** (verifikace, dekomprese)
- **Radioterapie stereotaktická** preferována (nižší toxicita, možnost opakování léčby)
- **WBRT** – zvyšuje neurokognitivní deficit, bez ovlivnění OS, snaha o odložení WBRT až do klinicky nezbytné situace, doporučena technika hippocampal avoidance, memantine

- **Systémová léčba** : pokroky především u HER+ onemocnění
 - TKI: neratinib, lapatinib, tucatinib – v kombinacích
 - abDC: TDM1, Trastuzumab deruxtecan
 - Jiné možnosti : studie etirinotecan pegol, Ang 1005 (paclitaxel conjugates to angiopep 2), Tesetaxel, Nal –Iri, Eribulin, imunoterapie, PI3Ki, ATKi, CDK4/6i - abemaciclib, PARPi)
- **BSC** : kortikoidy, analgetika

Problémy léčby metastáz v CNS

Z pohledu lokální léčby:

- Rekurence po provedené RT je častá
- Limitující je toxicita WBRT

Z pohledu systémové léčby

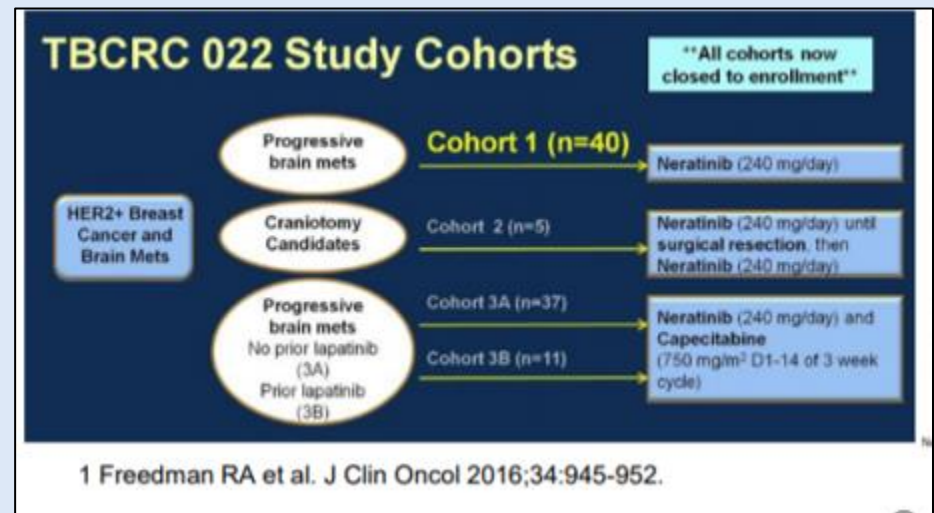
- Existence hematoencefalické bariery BBB (blood –brain-barrier)
- Aktivita konvenčních cytostatik v BM prokazuje RR 50% ¹
- Prokázán eflux cytostatik endotelem mozkových cév
- BBB je částečně poškozená v oblastech metastatických lézí, to umožňuje průchod i velkých molekul do metastáz ^{2,3}
- Málo studií umožňovalo zařazování pacientek s meta CNS (především s aktivními metastázami)

Mozkové metastázy HER+: systémová léčba

HER2 TKI

- **Lapatinib**+ capecitabine :Studie LANDSCAPE single arm FII- primární léčba u BM: RR 65%, prodloužení času do WBRT 8,3m, NU 49%¹
- **Neratinib**: ireverzibilní TKI 2. generace HER2+/EGFR , RR 8%, PFS 1,9m

- **Tucatinib** : HER2 selektivní TKI



¹ Bachelot T et al. Lancet Oncol 2013, 14: 64-71

Tucatinib v léčbě pacientek s mozgovými metastázami

HER2-CLIMB Trial Design

Key eligibility criteria

- HER2+ metastatic breast cancer
- Prior treatment with trastuzumab, pertuzumab and T-DM1
- ECOG performance status 0 or 1
- Brain MRI at baseline
 - Previously treated stable brain metastases
 - Untreated brain metastases not needing immediate local therapy
 - Previously treated progressing brain metastases not needing immediate local therapy
- No evidence of brain metastases

N=410

R*
(2:1)

N=202

Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabine
(21-day cycle)

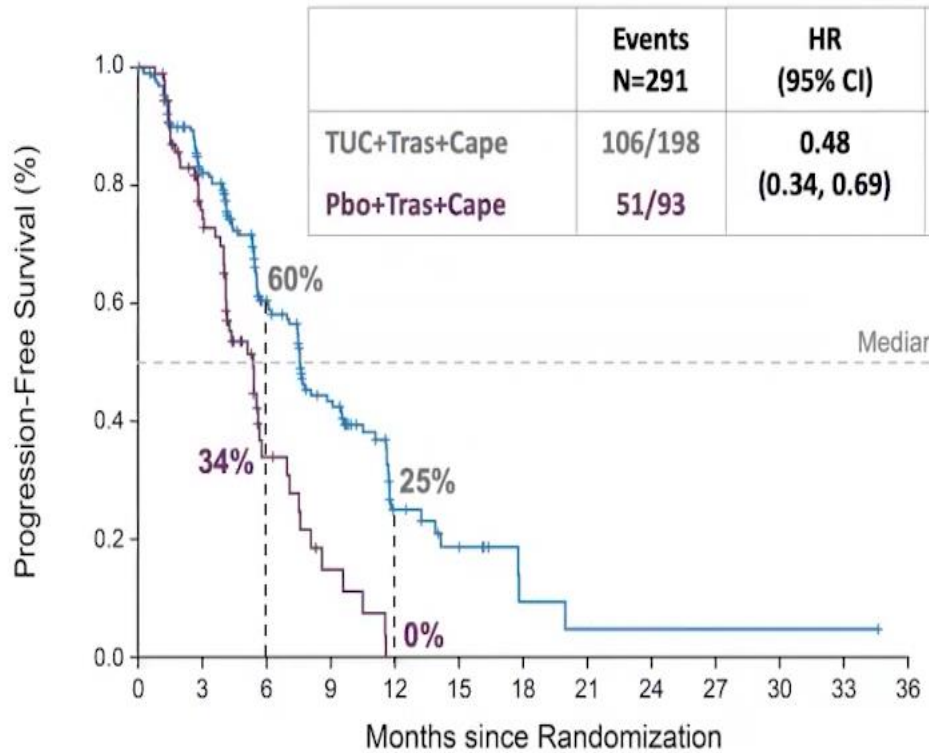
Tucatinib 300 mg PO BID +
Trastuzumab 6 mg/kg Q3W (loading dose 8 mg/kg C1D1) +
Capecitabine 1000 mg/m² PO BID (Days 1–14)

Placebo + Trastuzumab + Capecitabine
(21-day cycle)

Placebo +
Trastuzumab 6 mg/kg Q3W (loading dose 8 mg/kg C1D1) +
Capecitabine 1000 mg/m² PO BID (Days 1–14)

*Stratification factors: presence of brain metastases (yes/no), ECOG status (0 or 1), and region (USA or Canada or rest of world). BID: twice daily; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HER2: human epidermal growth factor receptor-2; MRI: magnetic resonance imaging; PO: oral; Q3W: every 3 weeks; T-DM1: ado-trastuzumab emtansine.

HER2-Clim: PFS a OS u pacientek s BM



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
TUC+Tras+Cape 198	144	78	45	14	8	2	1	1	1	1	1	1	1
Pbo+Tras+Cape 93	49	12	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Risk of progression or death in patients with brain metastases was reduced by 52% in the total population

One-year PFS (95% CI):

TUC+Tras+Cape
25%
(17, 34)

Pbo+Tras+Cape
0%

Median PFS (95% CI):

7.6 months
(6.2, 9.5)

5.4 months
(4.1, 5.7)

Patients with or without brain mets

PFS HR 0.54; medians 5.6 vs 7.8 months; p <0.001

OS HR 0.66; medians 17.4 months vs 21.9 months; p=0.005

Pacientky s BM profitují z léčby v kombinaci s Tucatinibem v parametru CNS-PFS a OS

OS Subgroup Analysis in the Total Study Population

Subgroups	Event / N	HR (95% CI)
OS Population	215/612	0.66 (0.50, 0.88)
Age		
≥65 years	53/116	0.58 (0.32, 1.06)
<65 years	162/496	0.69 (0.50, 0.95)
Race		
White	160/444	0.69 (0.50, 0.96)
Non-white	55/168	0.51 (0.28, 0.93)
Hormone receptor status		
ER and/or PR positive	128/370	0.85 (0.59, 1.23)
ER and PR negative	87/242	0.50 (0.31, 0.80)
Baseline brain metastasis		
Y	114/291	0.58 (0.40, 0.85)
N	101/319	0.72 (0.48, 1.08)
ECOG		
0	81/298	0.51 (0.33, 0.80)
1	134/314	0.84 (0.59, 1.20)
Region		
US/Canada	148/369	0.68 (0.48, 0.95)
Rest of world	67/243	0.63 (0.39, 1.03)

Median OS (95% CI):	
18.1 months (15.5, NE)	12.0 months (11.2, 15.2)



Median CNS-PFS (95% CI):	
9.9 months (8.0, 13.9)	4.2 months (3.6, 5.7)

CI: confidence interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ER: oestrogen receptor; HR: hazard ratio; OS: overall survival; PR: progesterone receptor.

Pokroky v léčbě BM HER+BC

- **Tucatinib + Trastuzumab + Cape** stupeň doporučení 1 u pacientek s BM léčených 1 a více liniemi anti HER2 léčby ²
- Probíhající studie: HER2CLIMB02: T-DM1 + Tucatinib
TBCRC022: T-DM1 + Neratinib
Trastuzumab deruxtecan u BM

Dle guidelines

- U pacientek, jejichž extrakraniální onemocnění v době dg. BM neprogreduje, není doporučena změna léčby ¹
- U pacientek, které progredují extrakraniálně v době dg. BM, je doporučena změna HER2+ cílená léčby dle aktuálních guidelines

Soubor pacientek s C50 s postižením CNS

- Sledování: Onkologická klinika VFN - 2006-2020
- Počet: 73 nemocných
- Věk: medián 44 let (25-79 let)
- Postižení CNS:
 - Mozkové metastázy (BM) : 61 nemocných
 - Leptomenigeální rozsev (LMD) : 12 nemocných
 - BM + LMD: 18 nemocných



VFN PRAHA
GENERAL UNIVERSITY
HOSPITAL

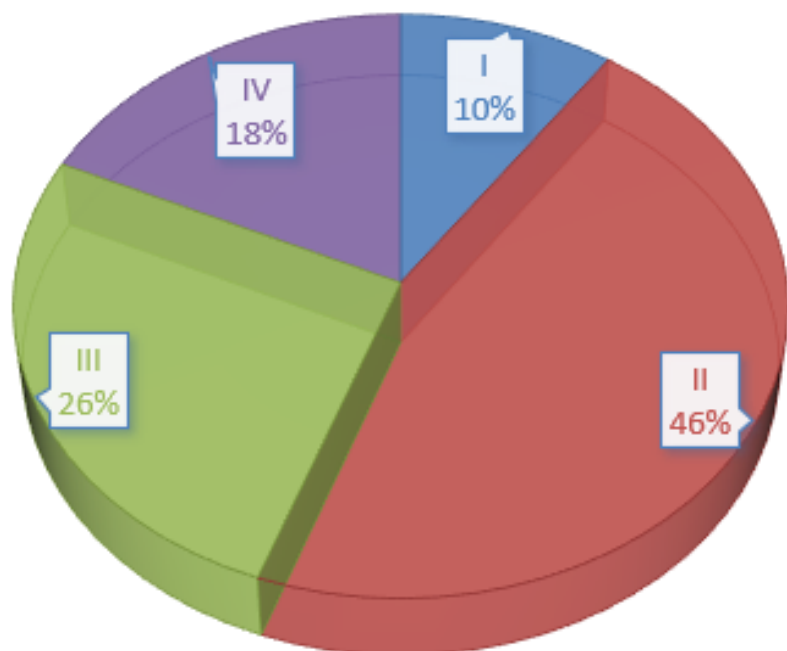
Histopatologické charakteristiky

Charakteristiky souboru	N= 73	%
Histologie		
IDC	65	89 %
ILC	7	10 %
jiné	1	1 %
<u>Imunohistochemie</u>		
HR+/HER-	28	38 %
HER+ (HR+/HR-)	26 (14/12)	36%
TNBC	19	26%
Grade		
1	3	4 %
2	28	38 %
3	42	58 %

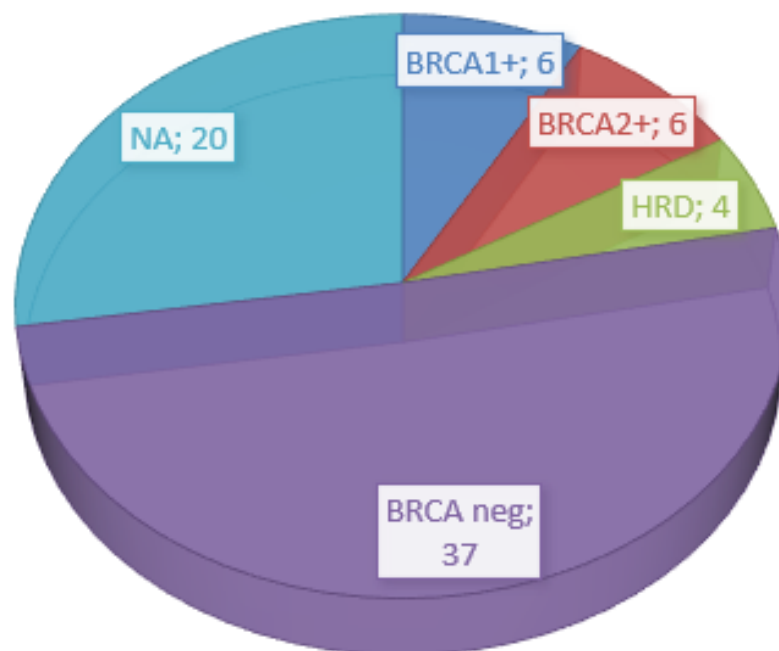
Rozsah a charakteristiky onemocnění

V době primární diagnózy

STADIUM ONEMOCNĚNÍ



GENETICKÉ VYŠETŘENÍ



Iniciální léčba patientek s EBC

	N=63	%
<u>Neoadjuvantní terapie</u>	42	66 %
<u>antracykliny / taxany</u>	27	
antiHER2 léčba	14	
<u>hormonoterapie</u>	1	
Chirurgický výkon prs + axila	63	100 %
ablace	43	
parciální resekce	20	
exenterace	53	
SNLB	10	
Adjuvantní radioterapie	40	63 %
<u>Adjuvantní terapie</u>	61	97 %
chemoterapie	18	
antiHER2+ léčba	11	
<u>hormonoterapie</u>	32	

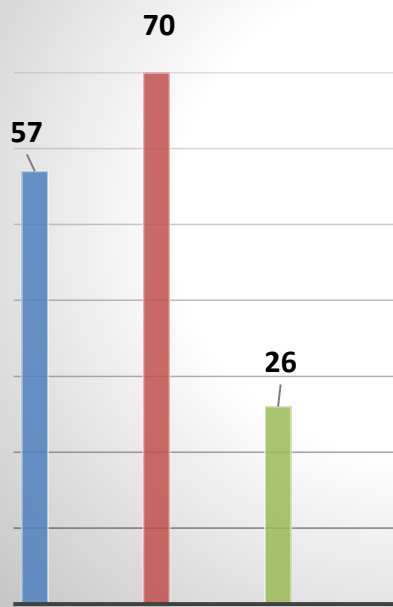
Postižení CNS

Medián 44 měsíců (0-264m)

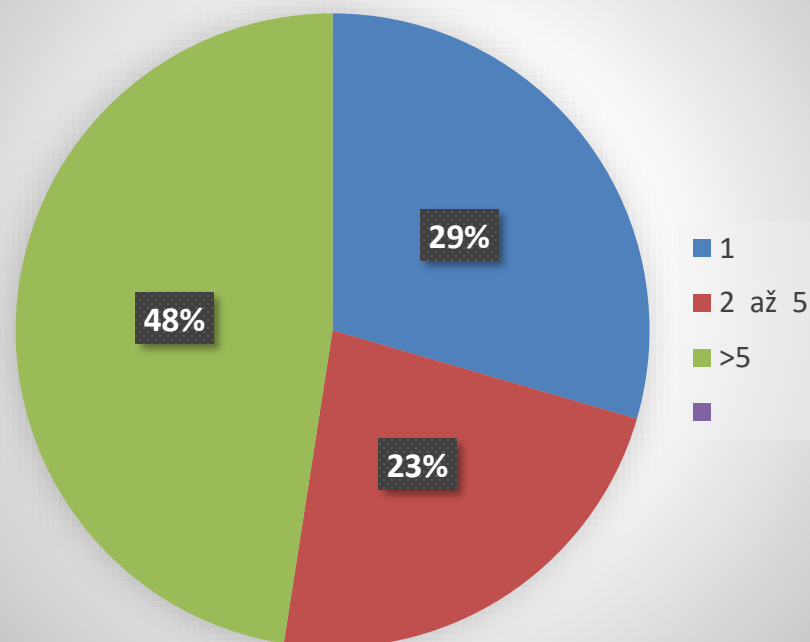
Počet metastáz v CNS

Čas do vzniku BM

HR+ HER+ TNBC

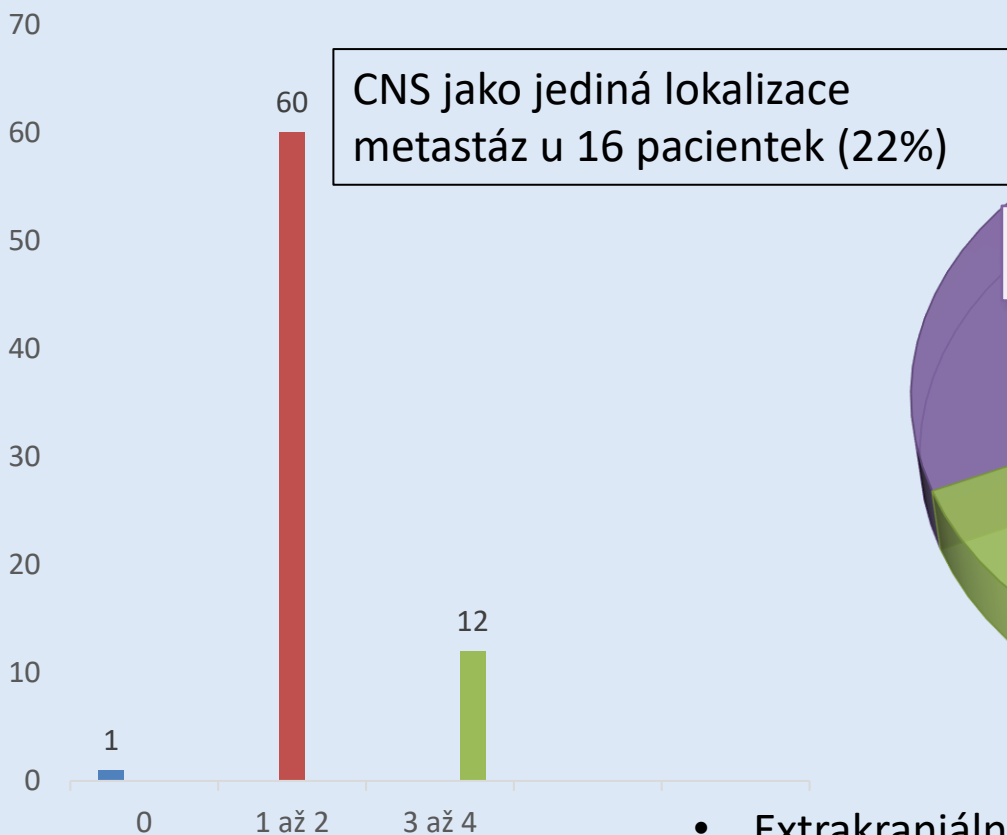


počet BM

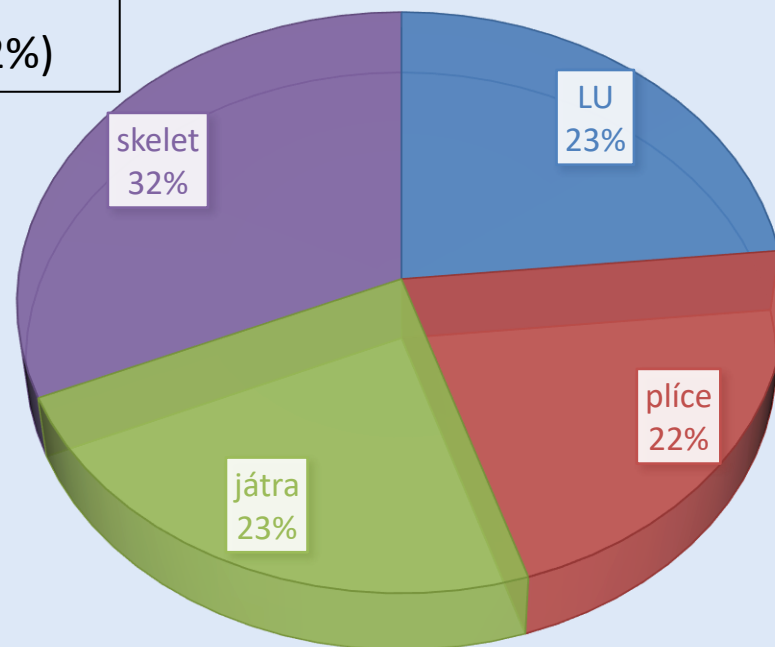


Charakteristiky pacientek v době dg. mozkových metastáz

Performance status



LOKALIZACE METASTÁZ



- Extrakraniální metastázy u 57 pacientek (78%)
- Extrakraniální kontrola nemoci u 25 pacientek (34%)

Terapie a léčebné výsledky

	N	%	opak
Operace (NCH)	19	26%	1
Stereotaxe (LGN)	25	34%	4
WBRT	43	59%	0
NCH + LGN	11		
NCH + WBRT	7		
LGN+ WBRT	9		
Systémová léčba	39	53%	
CHT s capecitabinem	17		
antiHER2	19		
HT	3		
Intrathékální léčba	3	4%	
BSC	10	14%	

- Vyhodnocení přežití bez známek progresu při postižení CNS
 - **mPFS 4 měsíce**
 - **HER+ PFS 9 měsíců**
 - **HR+ PFS 4 měsíce**
 - **TNBC PFS 3 měsíce**

- Vyhodnocení celkového přežití pacientek souboru
 - **mOS 6 měsíců**

Závěry

- Metastatické postižení CNS je příčinou významné morbidity a především mortality pacientek s pokročilým karcinomem prsu
- Léčebné výsledky souboru pacientek VFN ukazují na stále nepříznivou a závažnou prognózu těchto nemocných
- Klinické studie hledají nové možnosti léčby BM u jednotlivých subtypů onemocnění, je třeba mít možnost populaci pacientek s mozgovými metastázami do studií zařazovat
- Pozitivní výsledky studie Her2Climb: prodloužení celkového přežití u HER2+ onemocnění- kombinace Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabine