

con il Patrocinio dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica



Progetto **CANOA**
CARCINOMA
MAMMARIO:

QUALI NOVITÀ PER IL 2013?

"Saper leggere" uno studio clinico per migliorare la pratica clinica

Coordinatori scientifici:

Stefania Gori

Giovanni L. Pappagallo

Comitato Scientifico:

Emilio Briò

Massimo Di Maio

Jennifer Foglietta

Alessia Lavaggi



Negrar - Verona 22-23 marzo 2013
Ospedale Sacro Cuore - Don Calabria

Progetto Canoa
Carcinoma Mammario

Gruppo C
METASTASI CEREBRALI
Rischio in base al sottotipo
tumorale

Simona Duranti
durantisimona@virgilio.it

Ospedale Sacro Cuore Don Calabria
Negrar Verona 22-23 marzo 2013

METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

Neoplasia della mammella

- Seconda neoplasia a rischio di sviluppare metastasi cerebrali
- Tumore solido più frequentemente associato a metastasi leptomeningee
- Le metastasi cerebrali risultano una complicanza tardiva della malattia metastatica
- Le metastasi cerebrali vengono riportate nel 10-20% dei casi di malattia metastatica (30% dei casi nei reperti autoptici)

METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

Ipotesi alla base dell'aumento dell'incidenza di metastasi cerebrali:

1. incremento delle strategie diagnostiche
2. aumento della sopravvivenza in seguito alle nuove strategie terapeutiche, con controllo della malattia nelle altre sedi
"As systemic therapy of metastatic breast cancer improves, CNS involvement is becoming a more widespread problem"
3. selezione clonale indotta dalle nuove strategie terapeutiche (?)

METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale



Fattori di rischio per lo sviluppo di metastasi cerebrali:

- Amplificazione/iperespressione di HER2;
- Assenza dell'espressione dei recettori ormonali;
- Triplo negative;
- Fenotipo basale (CK 5-6 +/- EGFR);
- BRCA+;
- N+;
- Dimensioni del tumore;
- Grading;
- Giovane età;
- Etnia afro-americana;
- Intervallo libero da malattia < 1 anno;
- CDI.

METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

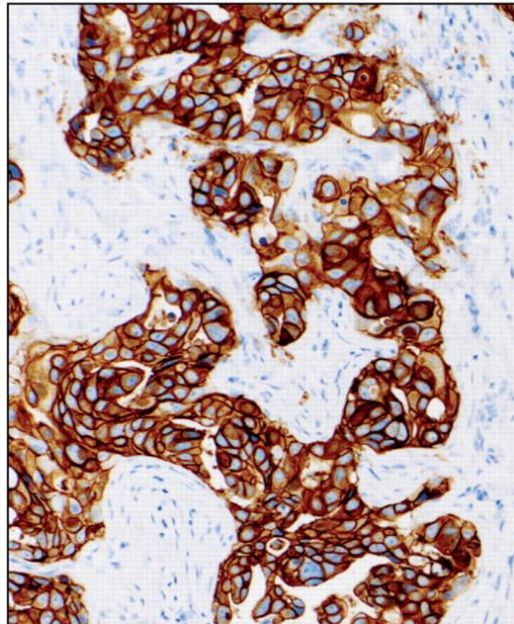
Periodo dalla diagnosi allo sviluppo delle metastasi cerebrali

Totale=383	N	Median months from primary Dx to brain metastases
Basal 	90	27.5 (15.7-44.8)
HER2 	119	35.8 (13.4-69.2)
Luminal B (triple positive)	98	47.4 (26.3-70.5)
Luminal A	76	54.4 (23.0-92.6)
		p<0.01

METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

Amplificazione/iperespressione di HER2



METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

Amplificazione/iperespressione di HER2

CAUSE:

- 1. Fattori biologici-molecolari**
 - 2. Fattori relati al trattamento (?)**
-

METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

1- Fattori biologici-molecolari:

Il 25-30% delle neoplasie mammarie presenta l'amplificazione o l'iperespressione di HER2, che correla con una riduzione della DFS e della OS (neoplasie ad alto grado, elevato tasso di crescita, precoce metastatizzazione).

Slamon DJ, Science 1987: 177-182

VOLUME 24 · NUMBER 36 · DECEMBER 20 2006

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Prognostic Significance of Human Epidermal Growth Factor Receptor Positivity for the Development of Brain Metastasis After Newly Diagnosed Breast Cancer

Zsolt Gabos, Richie Sinha, John Hanson, Nitin Chauhan, Judith Hugh, John R. Mackey, and Bassam Abdulkarim

METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

1- Fattori biologici-molecolari:

13-gene signature to predict rapid development of brain metastases in HER2-positive advanced breast cancer patients

R Duchnowska¹, J Jassem², C Goswami³, Y Gökmen-Polar³, L Li³,
M Thorat³, A Morimiya³, N Flores⁴, E Hua⁴, S Woditschka⁴, D Palmieri⁴,
SM Steinberg⁴, W Biernat², K Sosińska-Mielcarek⁵, B Szostakiewicz²,
B Czartoryska-Arłukowicz⁶, B Radecka⁷, E Starosławska⁸, Z Tomasevic⁹,
GW Sledge Jr³, PS Steeg⁴, S Badve³

Military Institute of Medicine, Warsaw¹, Poland, Medical University,
Gdansk, Poland², Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IA
USA³, National Cancer Institute, Bethesda, MD USA⁴, Regional Oncology
Center, Gdansk, Poland⁵, Oncology Center, Białystok, Poland⁶, Oncology
Center, Opole, Poland⁷, Oncology Center, Lublin, Poland⁸, Institute for
Oncology
and Radiology, Belgrade, Serbia⁹

METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

1- Fattori biologici-molecolari:

- RNA microarray e qRT-PCR → signature di 13 gene

HER2 related

- *CDK4* (Cyclin dependent kinase 4)
- *CCNC* (Cyclin C)
- *PTK2* (FAK, Focal adhesion kinase)
- *MYC* (Myc)

DNA double strand break repair

- *BARD1*
- *RAD 51* (Rad 51)
- *FANCG* (Fanconia anemia group G)

Others

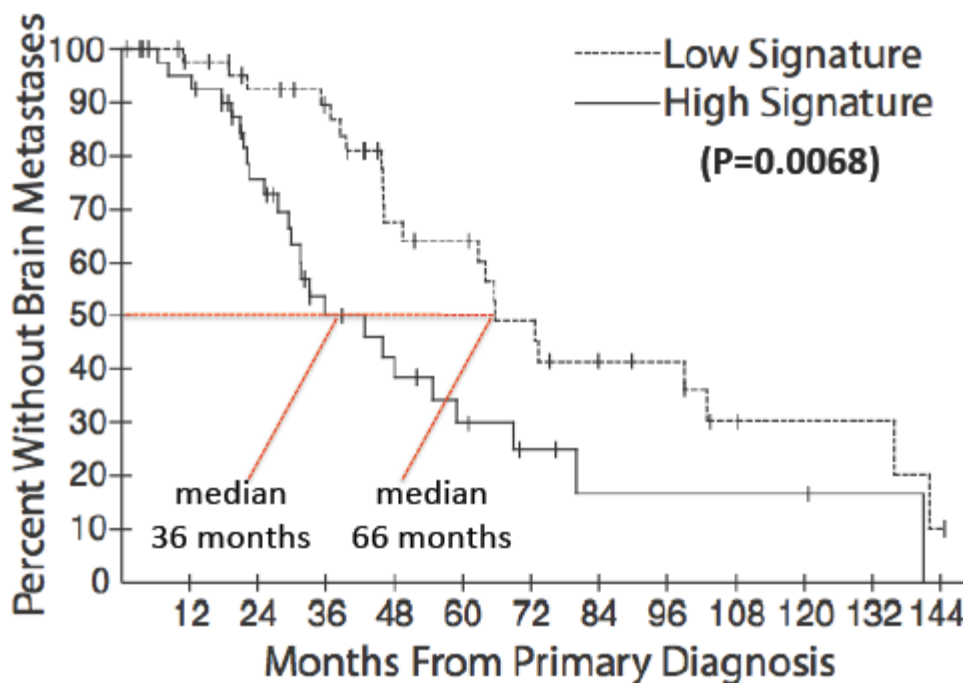
- *PCNA* (Proliferating cell nuclear antigen)
- *PRCC* (Papillary renal cell carcinoma-translocation associated)
- *TPR* (Translocated promoter region)
- *EMS1* (Cortactin)
- *DSP* (Desmoplakin)
- *HDGF* (Hepatocyte derived growth factor)

METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

1- Fattori biologici-molecolari:

**Time from Diagnosis to Brain Relapse
by 13-Gene Signature (DASL Series)**

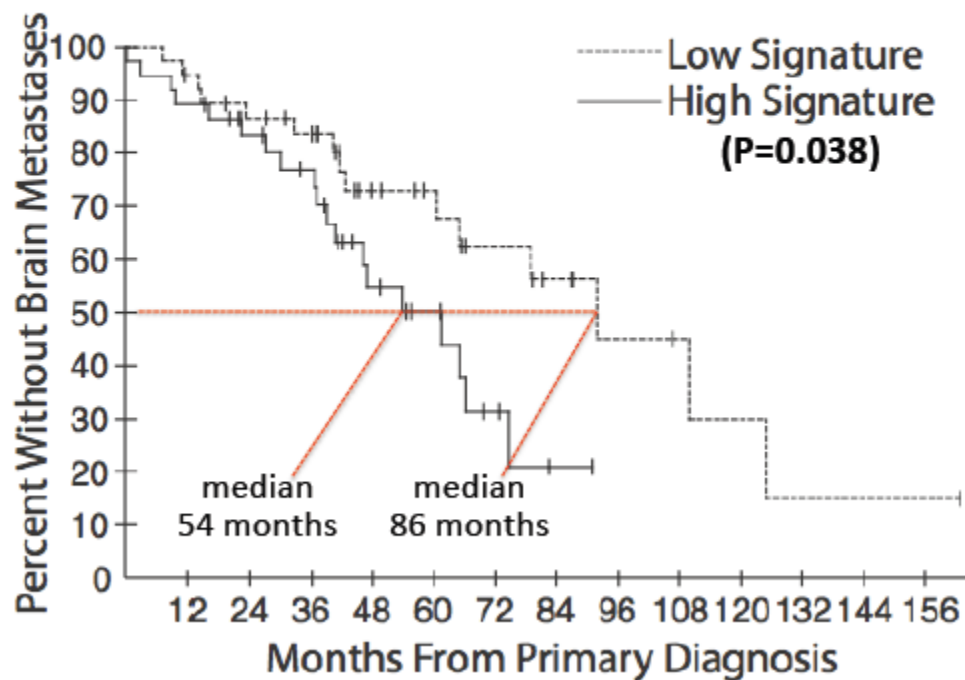


METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

1- Fattori biologici-molecolari:

**Time from Diagnosis to Brain Relapse
by 13-Gene Signature (qRT-PCR Series)**



METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

1- Fattori biologici-molecolari:

Conclusioni:

- La signature di 13 geni e la negatività di ER predicono il rapido sviluppo di metastasi cerebrali nelle pazienti con neoplasia mammaria avanzata HER2 positive.
- RAD51 può favorire la maggior aggressività nelle cellule epiteliali mammarie.
- Questi dati possono essere utili nel disegno di studi per prevenire le metastasi cerebrali e per promuovere nuove strategie terapeutiche.

METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

1- Fattori biologici-molecolari:

Relazione chemochine/HER2 pathway:

- Il recettore CXCR4 e il ligando SDF-1 a sono espressi nei tessuti bersaglio delle metastasi (encefalo, fegato, polmone, midollo)
- L'espressione del CXCR4 è associata all'iperespressione di HER2
- SDF-1a svolge due funzioni:
 1. aumenta la permeabilità vascolare e la penetrazione delle cellule tumorali che hanno l'iperespressione di HER2 attraverso le cellule endoteliali cerebrali;
 2. transattiva il recettore HER2 stesso.

METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

2- Fattori relati al trattamento (?)

- ✓ Il **trastuzumab** → Ab monoclonale diretto contro il dominio extracellulare di HER2, approvato in prima linea nella malattia metastatica, in adiuvante ed in neoadiuvante nelle pazienti con l'amplificazione-iperespressione di HER2
 - ✓ Il trastuzumab riduce il rischio di metastasi a distanza nelle pazienti con neoplasia mammaria HER2 positiva stadio iniziale
 - ✓ Il trastuzumab **non passa la BEE**, pertanto il **SNC** rimane un frequente sito di metastatizzazione (sia come prima sede di recidiva che negli stadi successivi della storia naturale della malattia) → **sito santuario**
-

METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

2- Fattori relati al trattamento (?)

Metastasi cerebrali riportate nei trials del trastuzumab in adiuvante (HER2 positive)

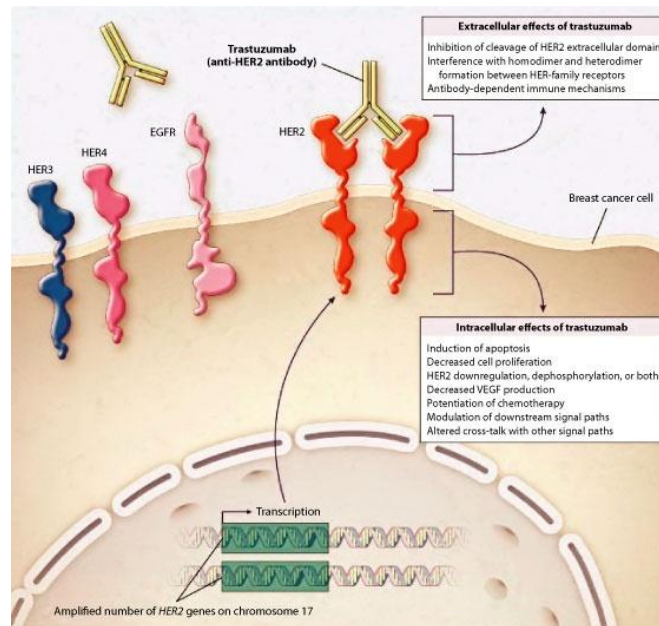
Trial	Follow up mediana (anni)	Ogni metastasi come primo evento		Metastasi cerebrali come primo evento		Metastasi cerebrali in ogni momento	
		1 anno di trastuzumab n (%)	No trastuzumab n (%)	1 anno di trastuzumab n eventi	No trastuzumab n eventi	1 anno di trastuzumab n eventi	No trastuzumab n eventi
NSABP B-31	2.4	60 (6.9)	111 (12.7)	21 (2.4%)	11 (1.3%)	28 (3.2%)	35 (4.0%) <i>P=0.35</i>
N 9831	1,5	30 (3.7)	63 (7.8)	12 (1.5%)	4 (0.5%)	Not reported	Not reported
HERA	1.0	85 (5.0)	154 (9.1)	21 (1.5%)	15 (1.3%)	Not reported	Not reported

METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

2- Fattori relativi al trattamento (?)

Trastuzumab associato a maggior rischio di metastatizzazione cerebrale?



METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

2- Fattori relati al trattamento (?)

CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01)



Bernhard C Pestalozzi, Eileen Holmes, Evandro de Azambuja, Otto Metzger-Filho, Laurence Hogge, Matt Scullion, István Láng, Andrew Wardley, Mikhail Lichinitser, Roberto I Lopez Sanchez, Volkmar Müller, David Dodwell, Richard D Gelber, Martine J Piccart-Gebhart, David Cameron

Sottostudio retrospettivo dello studio HERA, che confronta l'incidenza delle metastasi cerebrali come prima sede metastatica vs altre sedi nelle pazienti che hanno ricevuto CHT+trastuzumab (1 anno) vs sola CHT

METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale 2- Fattori relati al trattamento (?)

Metastasi cerebrali - HERA-trial

Coorte di 3401 pazienti	Gruppo 1-anno di trastuzumab (1703)	Gruppo osservazionale (1698)	Totale (3401)
SNC come prima sede di recidiva	37 (2%)	32 (2%)	69 (2%)
Tempo alla recidiva cerebrale (anni)	1,31 (0,53-2,03)	1,25 (0,53-2,13)	1,26 (0,53-2,03)
Recidive in altre sedi come primo evento	326 (19%)	421 (25%)	747 (22%)

METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

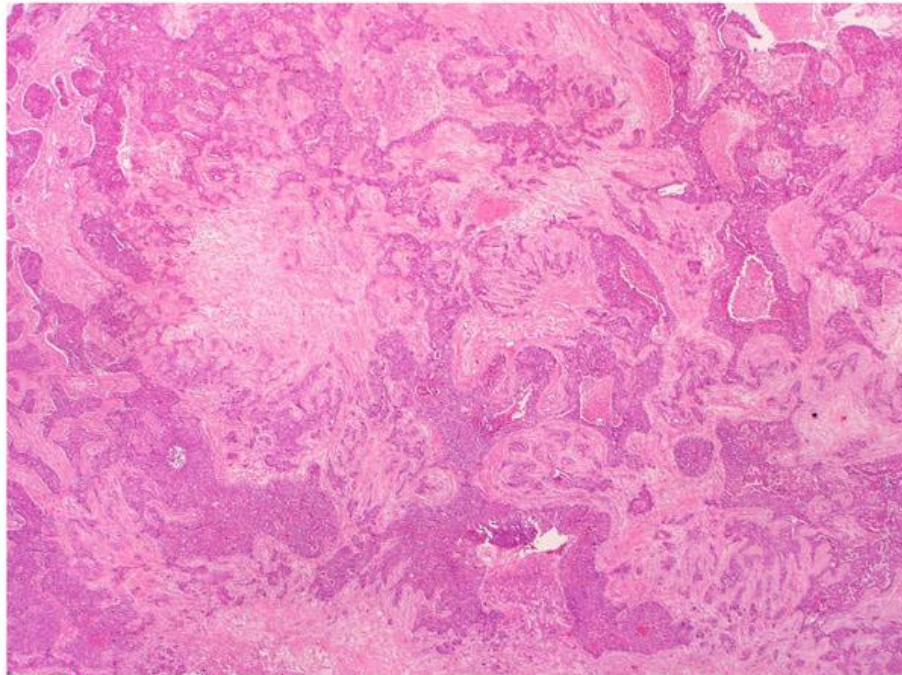
2- Fattori relati al trattamento (?)

- ✓ Maggior incidenza di metastasi cerebrali in questo sottogruppo di pazienti anche in era pre-trastuzumab
 - ✓ L'incidenza delle metastasi cerebrali aumenta come conseguenza della storia naturale della malattia, tenendo conto del miglior controllo nelle restanti sedi (HER2 paradigm)
-

METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

Triplo negative/basali



METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

Research article

Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival

Laura G Fulford^{1,2}, Jorge S Reis-Filho¹, Ken Ryder³, Chris Jones⁴, Cheryl E Gillett³, Andrew Hanby⁵, Douglas Easton⁶ and Sunil R Lakhani^{1,7}

METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

Numero e siti delle metastasi nelle neoplasie basal versus non-basal

Site of metastasis	Number (442 pts)		P value
	Basal	Non basal	
All sites			0.005
No	51	169	
Yes	37	186	
Bone			0.01
No	74	245	
Yes	14	109	
Liver			0.035
No	76	265	
Yes	12	89	

METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

Numero e siti delle metastasi nelle neoplasie basal versus non-basal

Site of metastasis	17,3% er (442) 8,3%		P value
	Basal (20%)	Non basal	
Brain			
No	75	327	0.051
Yes	13	27	
Lung/pleura			
No	65	261	0.72
Yes	23	93	
Nodes (non-regional)			
No	83	293	0.008
Yes	5	61	

METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

**Sites of Distant Recurrence and Clinical Outcomes in
Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer**

High Incidence of Central Nervous System Metastases

METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

Caratteristiche delle metastasi cerebrali

	Patients n. 53 (totale 116)	
	N	%
Site of CNS metastases		
Parenchymal	40	75
Leptomeningeal	8	15
Both	5	9
Reason for diagnostic study		
Neurologic symptoms	41	77
Prior to clinical trial/bevacizumab	6	11
Staging in asymptomatic	6	11
Systemic disease status at time of CNS diagnosis		
Stable/responsive	9	17
Progressive	44	83

METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale



Modern Pathology (2007) 20, 864–870
© 2007 USCAP, Inc All rights reserved 0893-3952/07 \$30.00
www.modernpathology.org

Predominance of the basal type and HER-2/neu type in brain metastasis from breast cancer

Jochen Gaedcke¹, Frank Traub¹, Simone Milde¹, Ludwig Wilkens¹, Alexandru Stan¹,
Helmut Ostertag², Mathias Christgen¹, Reinhard von Wasielewski¹ and Hans H Kreipe¹

¹*Institute of Pathology, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany and* ²*Institute of Pathology,
Regionskrankenhaus Hannover, Hannover, Germany*

METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

Recettori ormonali, citocheratine e molecole di adesione nelle neoplasie mammarie con metastasi cerebrali e metastasi cerebrali da neoplasia mammaria

	Primary breast cancer (n=44)		CNS metastases (n=85)	
	Positive (%)	Negative (%)	Positive (%)	Negative (%)
Receptors				
ER	14 (32)	30 (68)	29 (34)	56 (66)
PR	11 (25)	33 (75)	15 (18)	70 (82)
Her2/neu	14 (32)	30 (68)	29 (34)	56 (66)
EGFR	7 (16)	37 (84)	35 (41)	50 (59)
Cytokeratins				
CK 5/14	13 (30)	31 (70)	22 (26)	61 (74)
CK 18	29 (67)	14 (32)	82 (98)	2 (2)
CK 19	43 (100)	0	80 (96)	3 (4)

NB in circa il 40% dei casi Ki67% > 25%

METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

VOLUME 28 · NUMBER 20 · JULY 10 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes

Hagen Kennecke, Rinat Yerushalmi, Ryan Woods, Maggie Chon U. Cheang, David Voduc, Caroline H. Speers, Torsten O. Nielsen, and Karen Gelmon

METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

Frequenza delle metastasi sito-specifiche tra le pazienti che sviluppano metastasi a distanza

Subtype	N pts	Brain		Liver		Lung		Bone		Distant node		Pleural/peitoneal	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Luminal A	458	35	7,6	131	28,6	109	23,8	305	66,6	73	15,9	129	28,2
Luminal B	378	41	10,8	121	32	115	30,4	270	71,4	88	23,3	133	35,2
HER2 positive, ER/PR positive	117	18	15,4	52	44,4	43	36,8	76	65	26	22,2	40	34,2
HER2 positive, ER/PR negative	136	39	28,7	62	45,6	64	47,1	81	59,6	34	25	43	31,6
Basal-like	159	40	25,2	34	21,4	68	42,8	62	39	63	39,6	47	29,6
TN non basal	109	24	22	35	32,1	39	35,8	47	43,1	39	35,8	31	28,4
P		< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001		0.3214	

METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

Conclusioni:

1. Incidenza di metastasi cerebrali nella neoplasia mammaria metastatica: 10-20% → 30% nei reperti autoptici;
 2. Fattori di rischio:
 - HER2 positive → 30-50%
 - Triplo negative/fenotipo basale → 20-30%
 - ER/PgR negativi;
 3. HER2 positive sviluppano mts cerebrali con stazionarietà di malattia nelle sedi restanti (trastuzumab-SNC sito santuario);
 4. Triplo negative sviluppano metastasi cerebrali quando la malattia metastatica è in progressione
-

METASTASI CEREBRALI

Rischio in base al sottotipo tumorale

Conclusioni:

Chiarire i fattori di rischio ha l'obiettivo di:

1. poter formulare una diagnosi precoce → migliorare l'outcome e la sopravvivenza e/o ritardare-prevenire l'insorgenza di sintomi neurologici;
2. sviluppare strategie terapeutiche.

