

# Nuove opportunità e sfide nel carcinoma della mammella metastatico HER2+



## **Responsabili scientifici**

**Lucia Del Mastro** - *Direttore UOC Clinica di Oncologia medica, Ospedale S. Martino di Genova*

**Fabio Puglisi** – *Direttore Dipartimento di Oncologia Medica, CRO Aviano (UD)*



## Indice della presentazione

- Risultati della survey «Situazione attuale nella gestione del trattamento di pazienti con mBC HER2+ e metastasi cerebrali e discussione» - a cura di **M. Giuliano**
- Architettura dei gruppi di miglioramento
- Indicazioni sul trattamento sistemico della progressione encefalica nel carcinoma mammario HER2+ - GRUPPO 1, tutor **C. Criscitiello**
- Screening nelle pazienti che stanno effettuando trattamenti anti HER2+ - GRUPPO 2, tutor **A. Fabi**
- Timing ottimale per la radioterapia encefalica e tipologia più adatta alla luce dei nuovi trattamenti a disposizione - GRUPPO 3, tutor **G. Arpino**
- Valutare lo status delle metastasi a livello molecolare nei pazienti con asportazioni cerebrali; quali terapie di supporto mediche GRUPPO 4, tutor **MV. Dieci**

# Nuove opportunità e sfide nel carcinoma della mammella metastatico HER2+

**Risultati della survey «situazione attuale nella gestione del  
trattamento di pazienti con mBC HER2+ e metastasi  
cerebrali e discussione»**

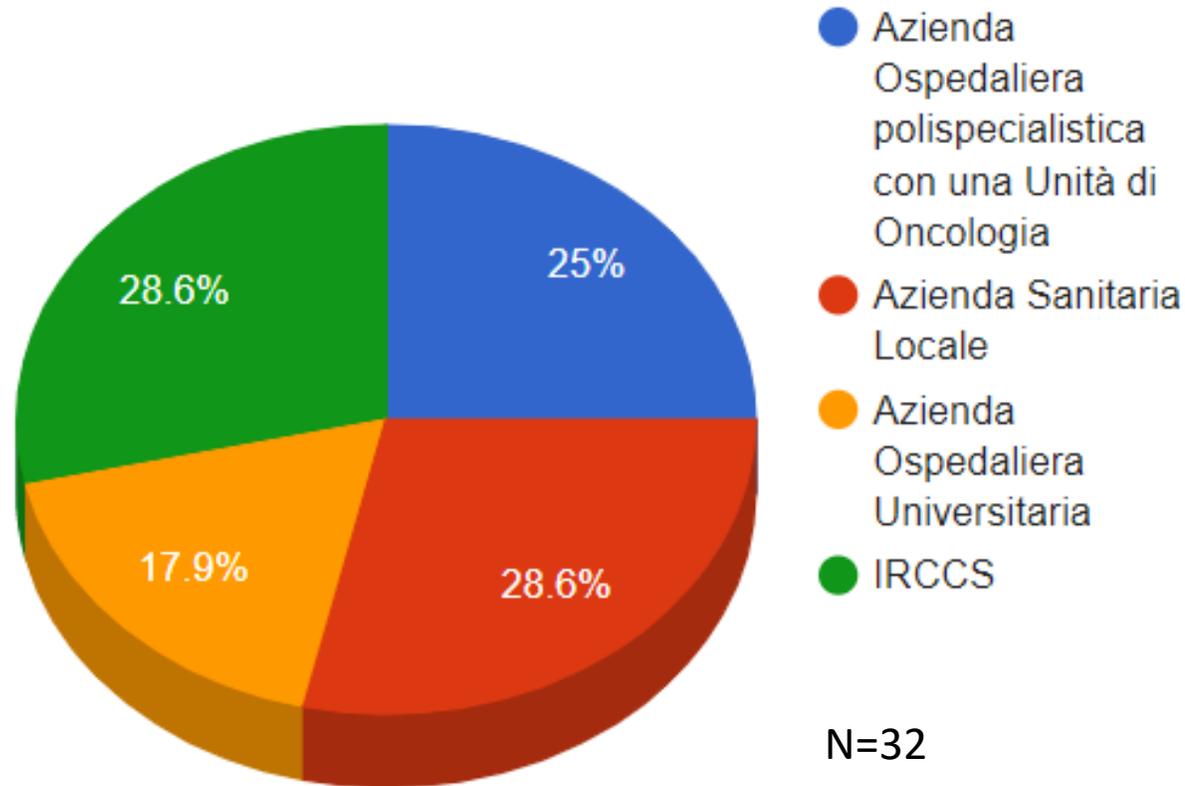
**M. Giuliano** – Oncologia, *Università degli Studi di Napoli «Federico II»*



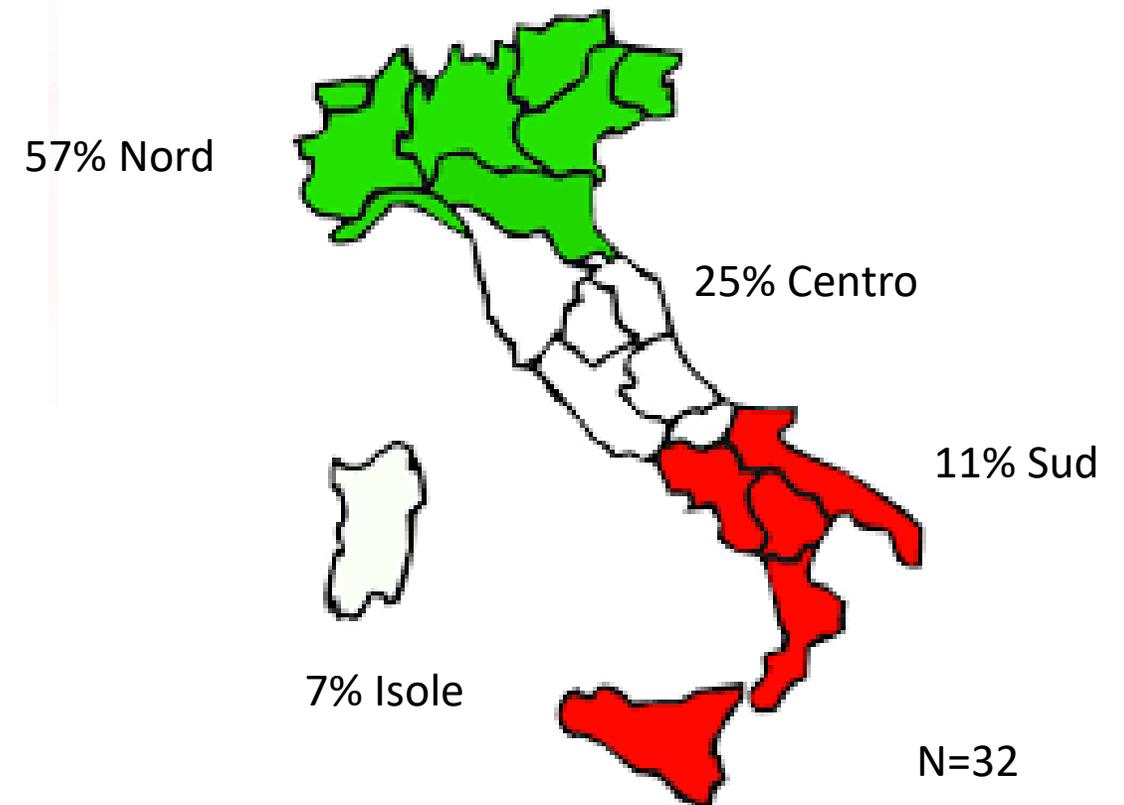
# Nuove opportunità e sfide nel carcinoma della mammella metastatico HER2+



Il centro presso il quale lavora è:



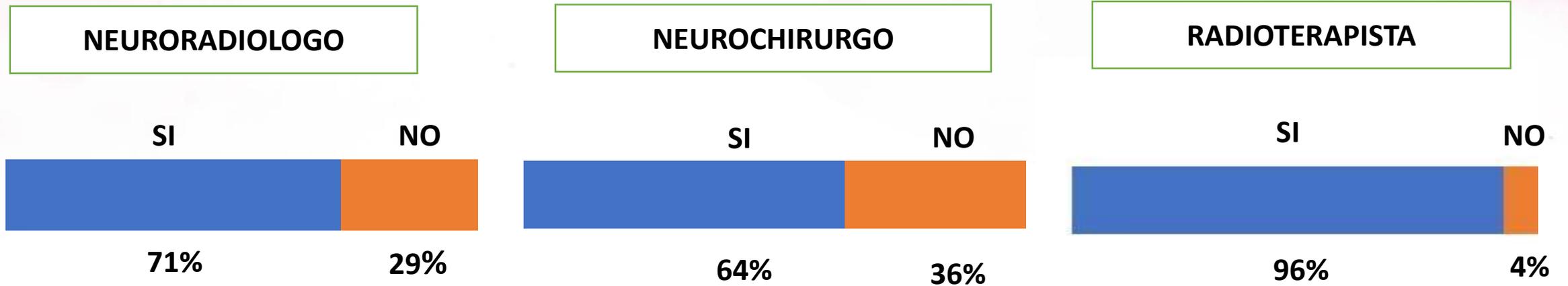
Il centro presso il quale lavora è localizzato:



# Nuove opportunità e sfide nel carcinoma della mammella metastatico HER2+



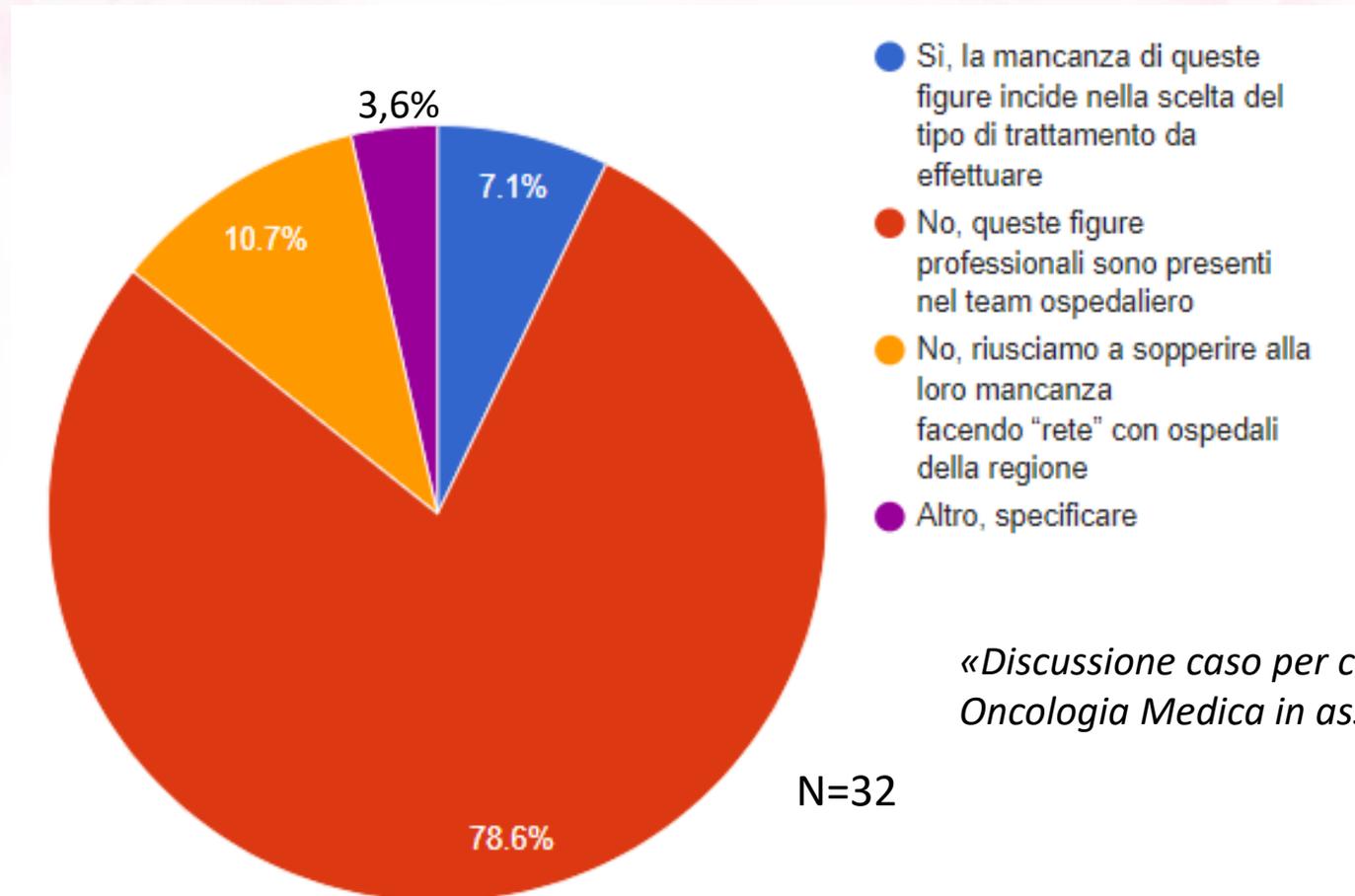
Rispetto alla **composizione del team multidisciplinare**, è presente:



# Nuove opportunità e sfide nel carcinoma della mammella metastatico HER2+



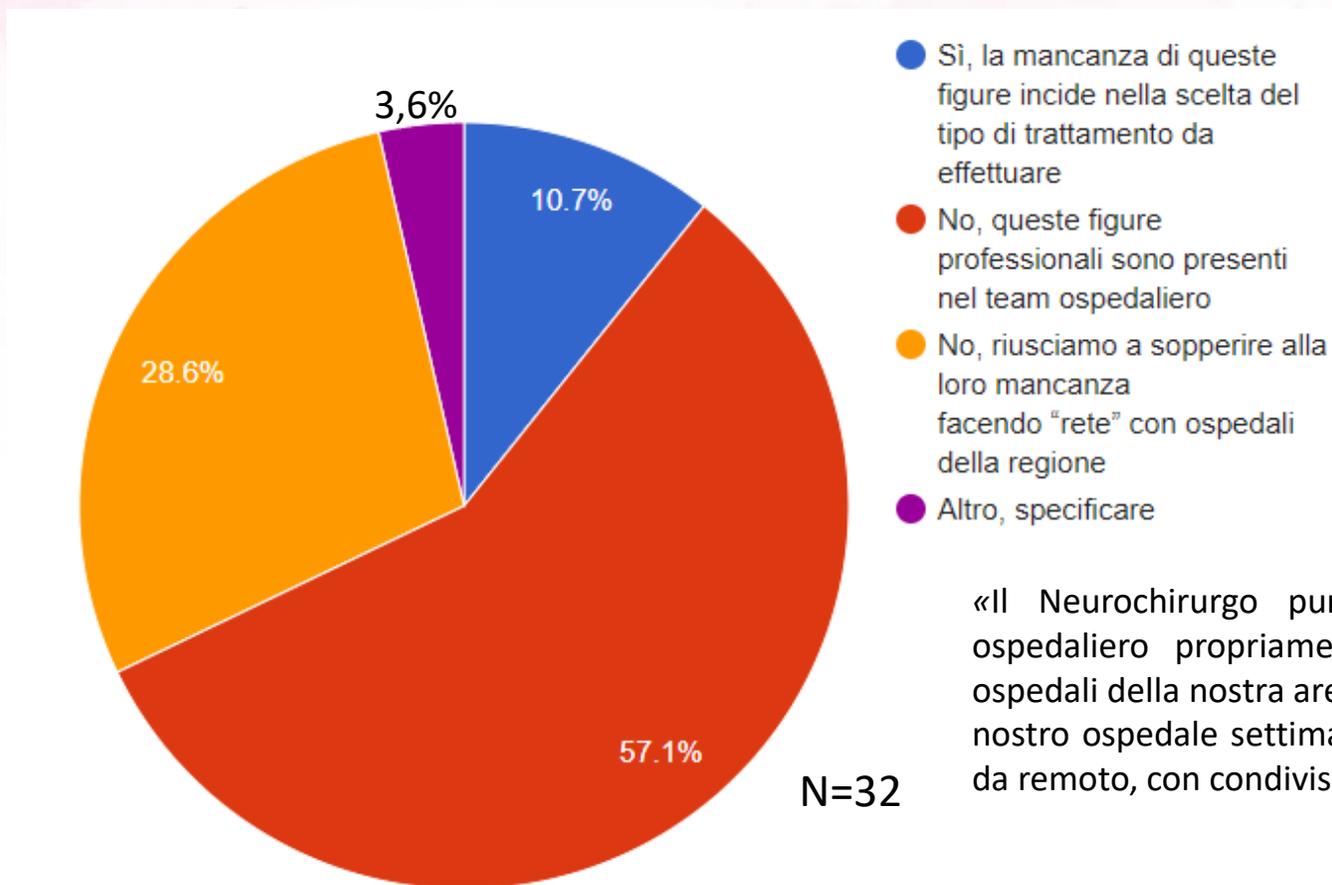
Nella realtà in cui opera, la scelta del trattamento da somministrare alla paziente con carcinoma mammario metastatico HER2+ risente della presenza o meno della figura del **Neuroradiologo?**



«Discussione caso per caso all'interno della UO di Oncologia Medica in associazione al radioterapista»



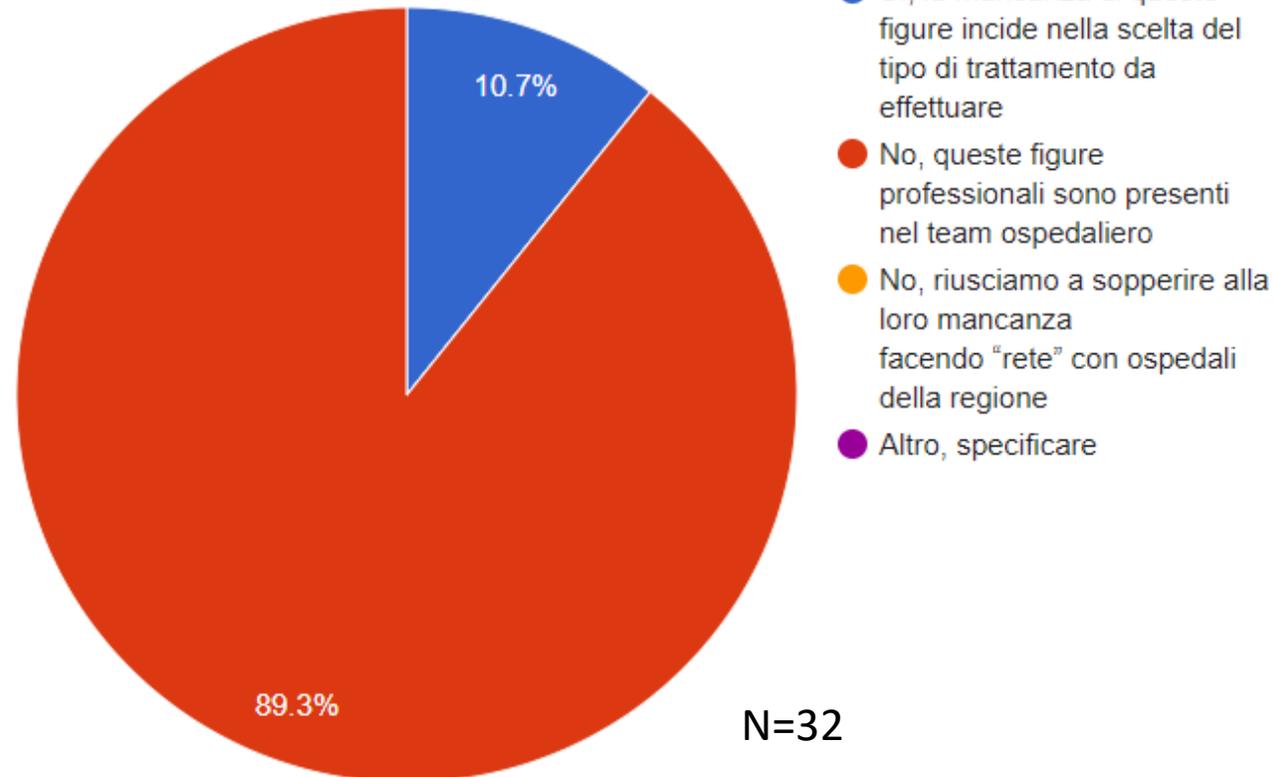
Nella realtà in cui opera, la scelta del trattamento da somministrare alla paziente con carcinoma mammario metastatico HER2+ risente della presenza o meno della figura del **Neurochirurgo?**



«Il Neurochirurgo pur non essendo presente nel team ospedaliero propriamente detto è presente in uno degli ospedali della nostra area vasta ed effettua consulenze presso il nostro ospedale settimanalmente e eventualmente al bisogno da remoto, con condivisione delle immagini con RIS-PACS»

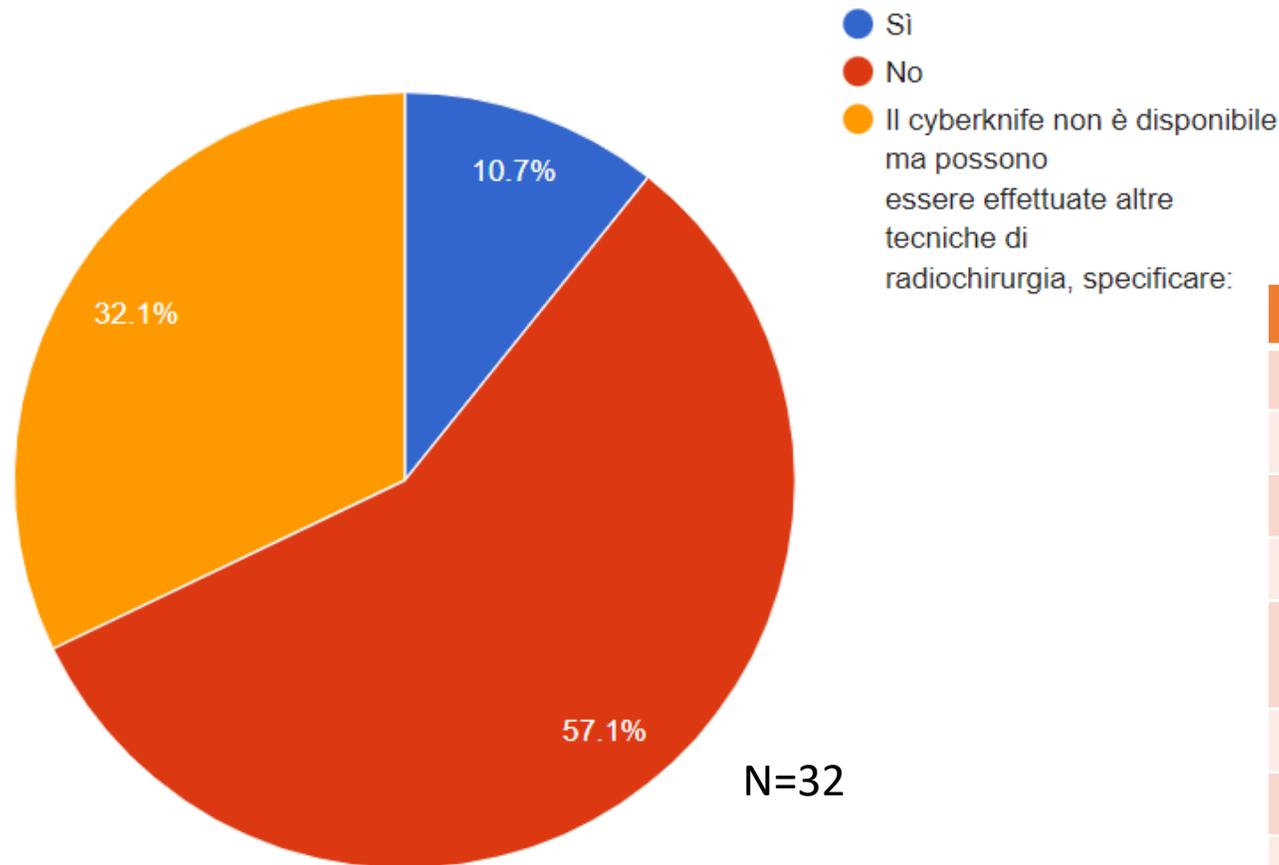


Nella realtà in cui opera, la scelta del trattamento da somministrare alla paziente con carcinoma mammario metastatico HER2+ risente della presenza o meno della figura del **Radioterapista?**





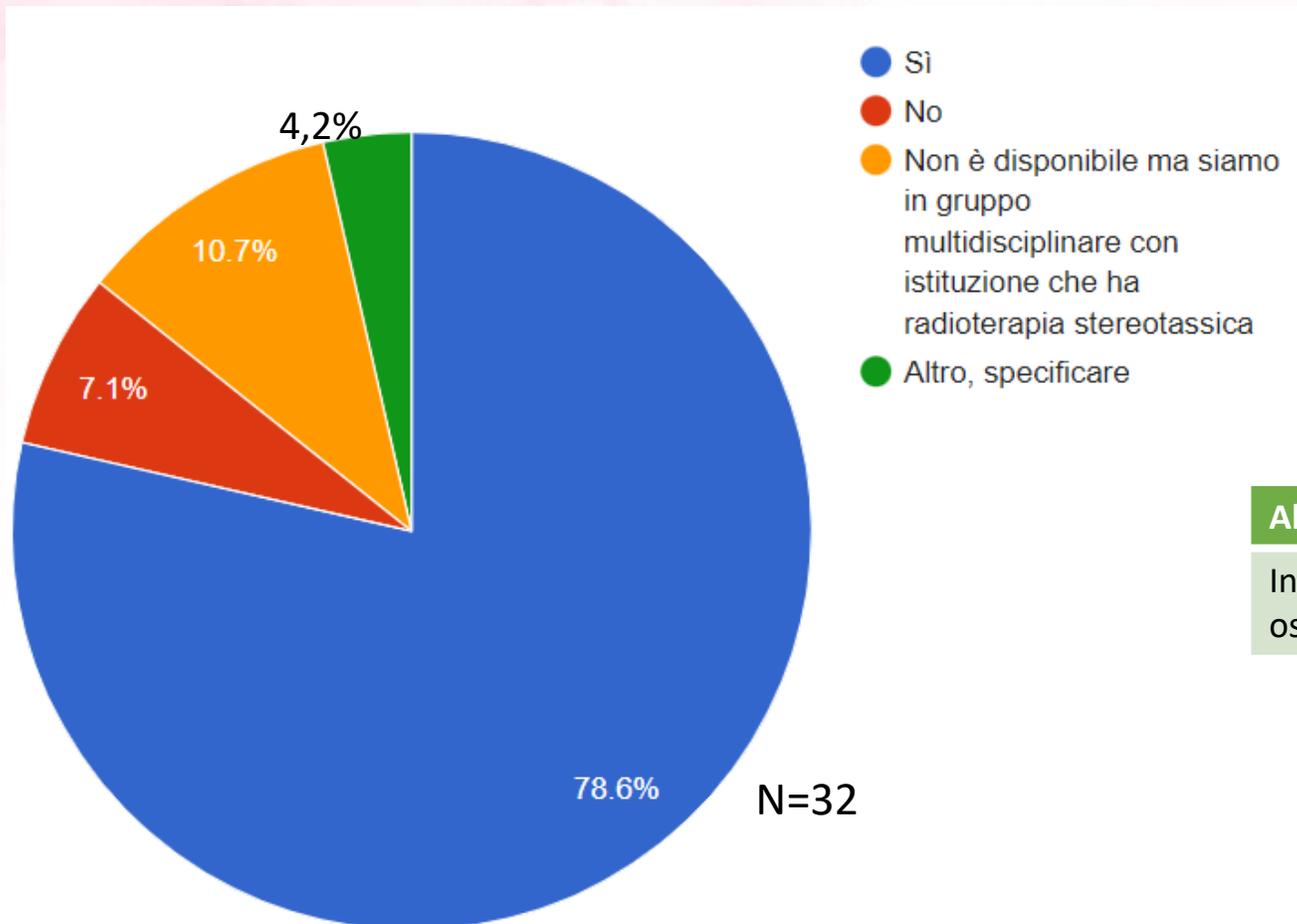
## Nel centro dove lavora è possibile effettuare il trattamento radiochirurgico con **cyberknife**?



Altre tecniche di radiochirurgia
Stereotassi
LINAC RADIOCHIRURGIA GAMMA KNIFE
RT stereotassica con tecnica HyperArc
Avviata da poco
radioterapia stereotassica, o cyberknife presso altro centro della rete regionale (che partecipa al team multidisciplinare)
radiochirurgia stereotassica, gammaknife
radioterapia stereotassica SRS con VMAT
LINAC con accessori



Nel centro dove lavora è possibile effettuare il trattamento radiochirurgico con **radioterapia stereotassica**?

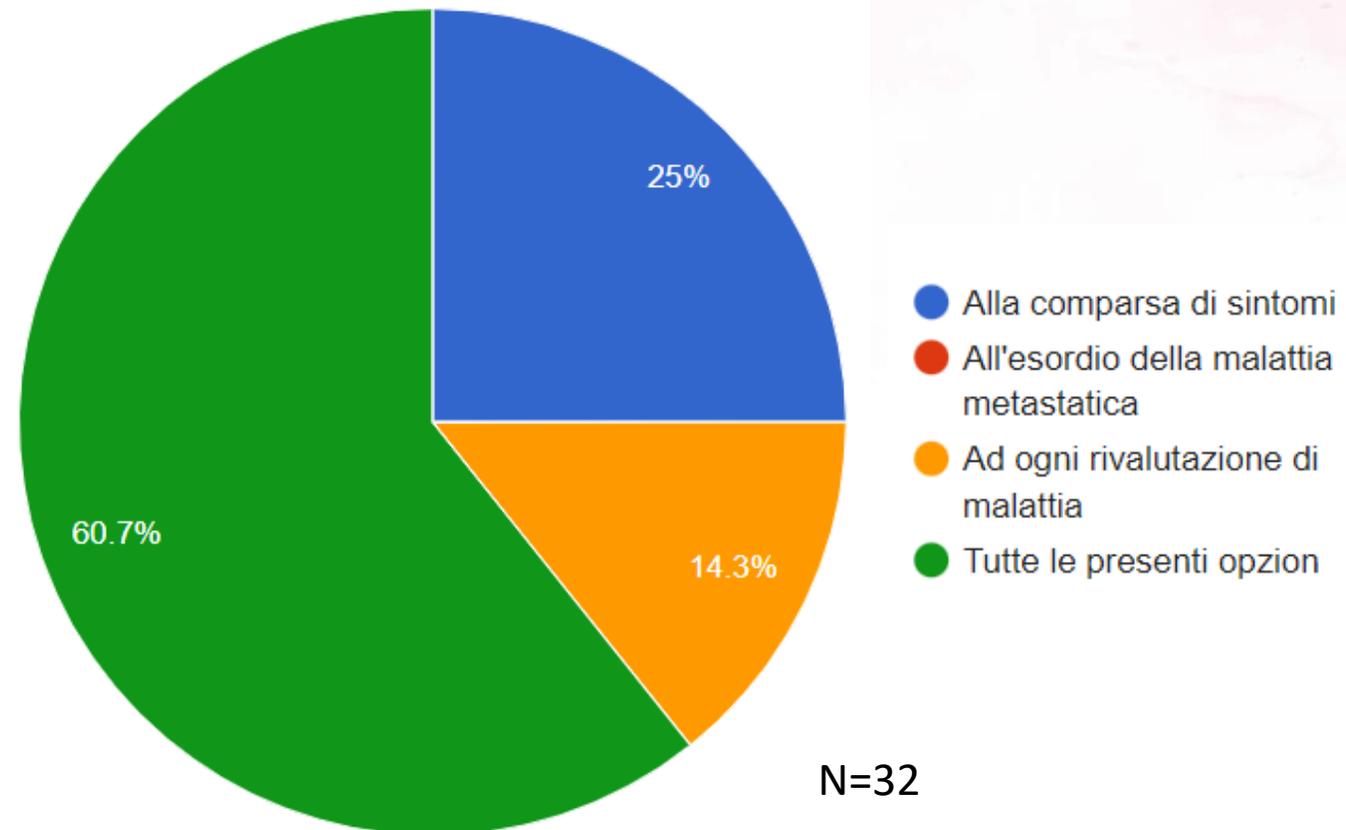


#### Altre, specificare:

In caso di indicazione a cyberknife il paziente viene inviato ad un centro ospedaliero vicino

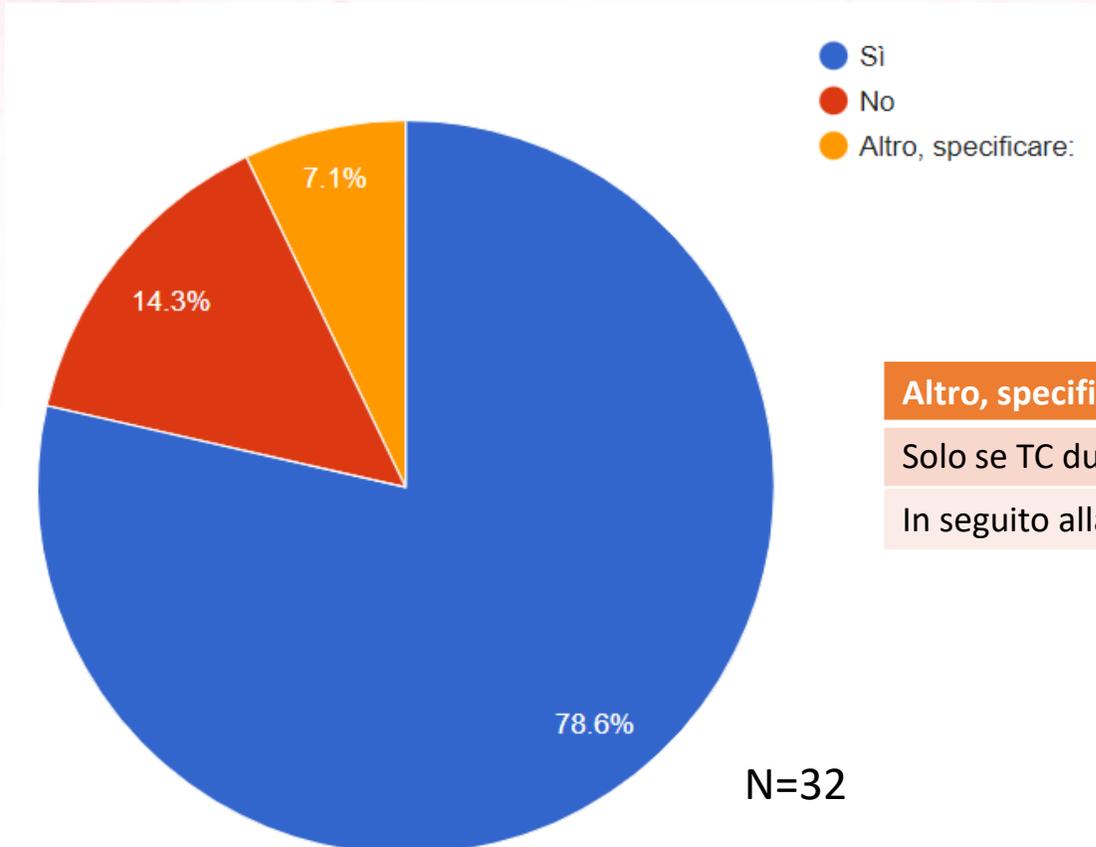


## Quando esegue prevalentemente la ricerca delle metastasi cerebrali?





## Utilizza MRI per la ricerca di metastasi cerebrali?



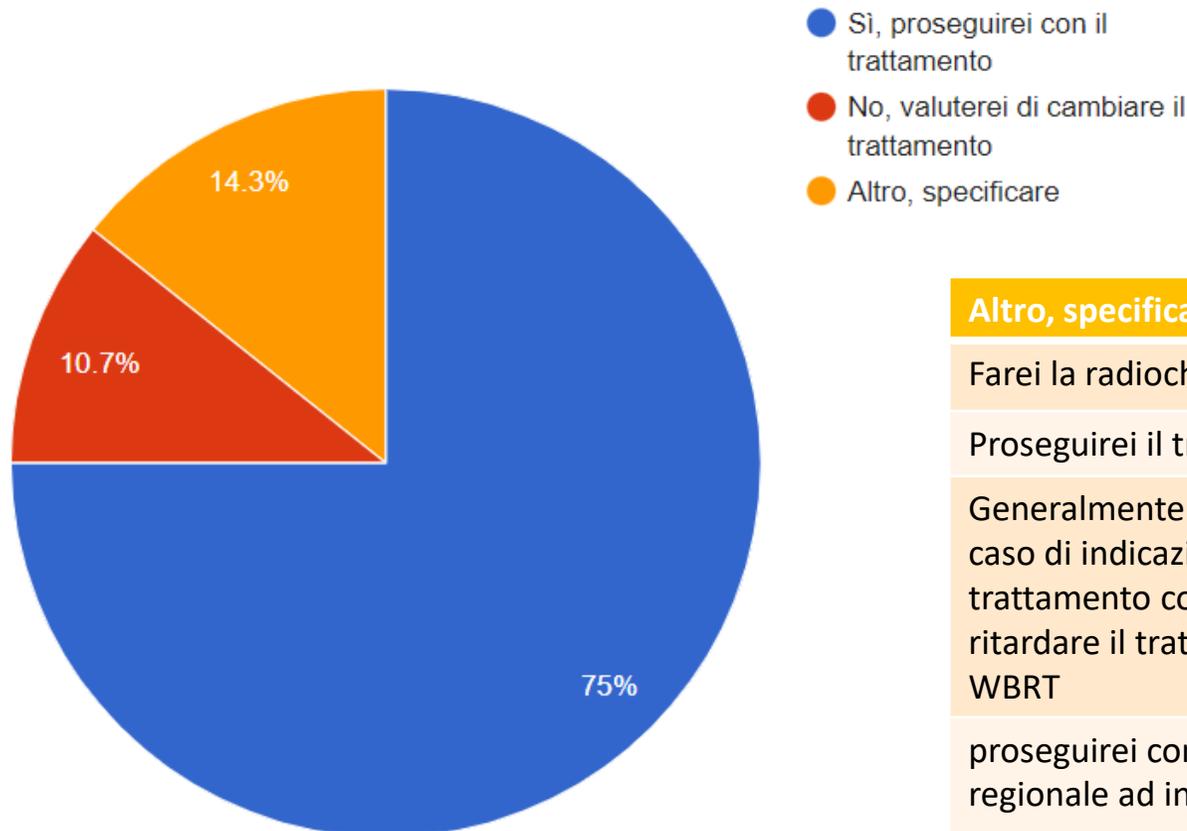
### Altro, specificare

Solo se TC dubbia

In seguito alla diagnosi TC di comparsa di secondarismi encefalici



## In presenza di una progressione isolata a livello encefalico, ad oggi proseguirebbe con il trattamento sistemico in corso o valuterebbe di cambiarlo?



### Altro, specificare

Farei la radiochirurgia

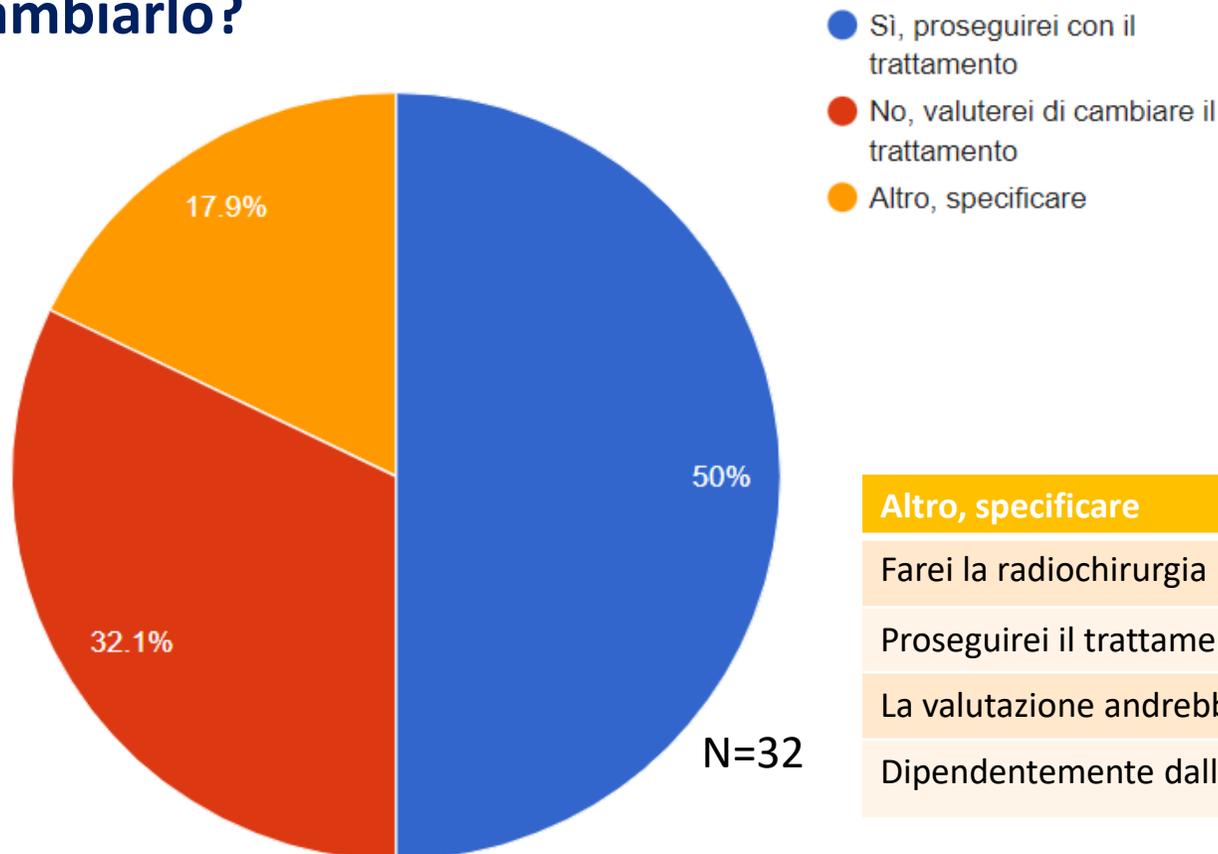
Proseguirei il trattamento in corso e invierei Paz per trattamento locale RT

Generalmente proseguirei il trattamento sistemico in corso con terapia locale; tuttavia, in caso di indicazione locale a trattamento con WBRT potrei valutare un cambio della terapia sistemica nel tentativo di ritardare il trattamento con WBRT

proseguirei con il trattamento in corso se fosse possibile effettuare un trattamento lo regionale ad intento radicale



**In presenza di una progressione isolata a livello encefalico, con l'avvento dei nuovi farmaci anti HER2 proseguirebbe con il trattamento sistemico in corso o valuterebbe di cambiarlo?**



### Altro, specificare

Farei la radiochirurgia

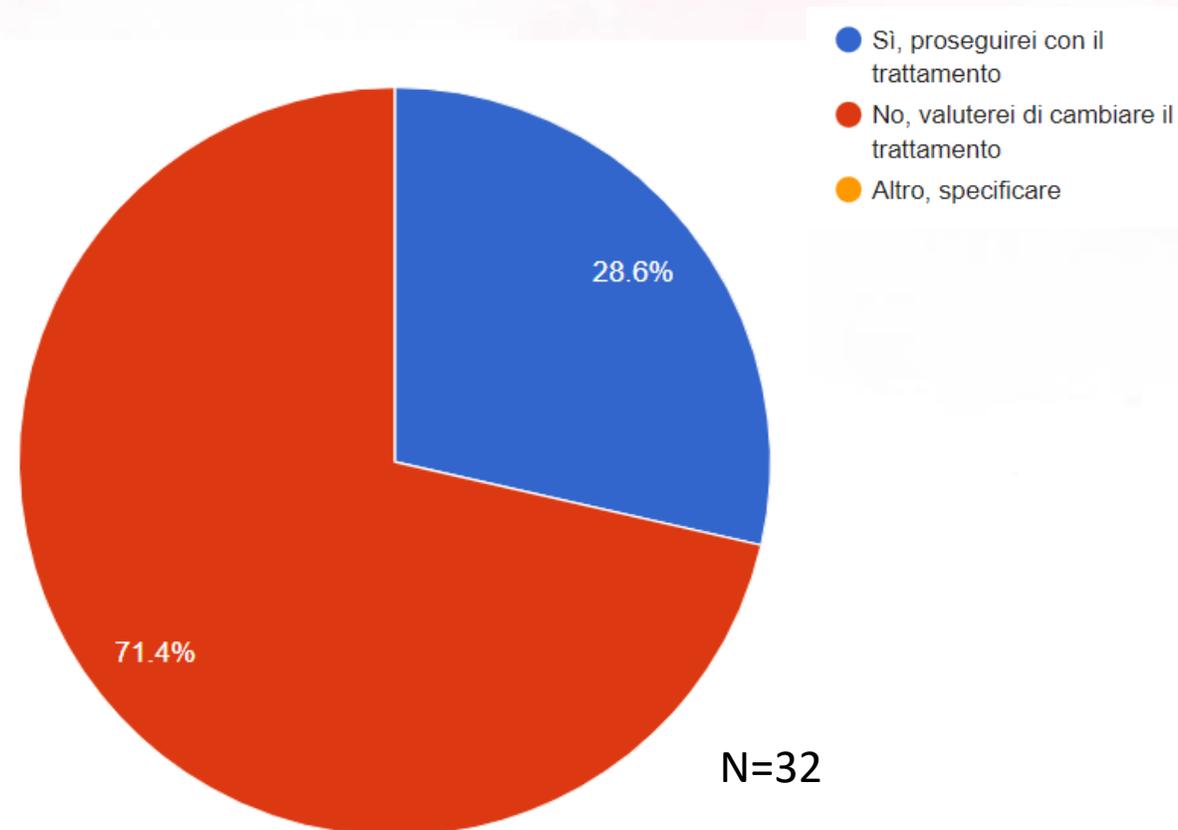
Proseguirei il trattamento in corso e invierei per trattamento RT della singola lesione cerebrale

La valutazione andrebbe personalizzata da caso a caso

Dipendentemente dall'entità della progressione

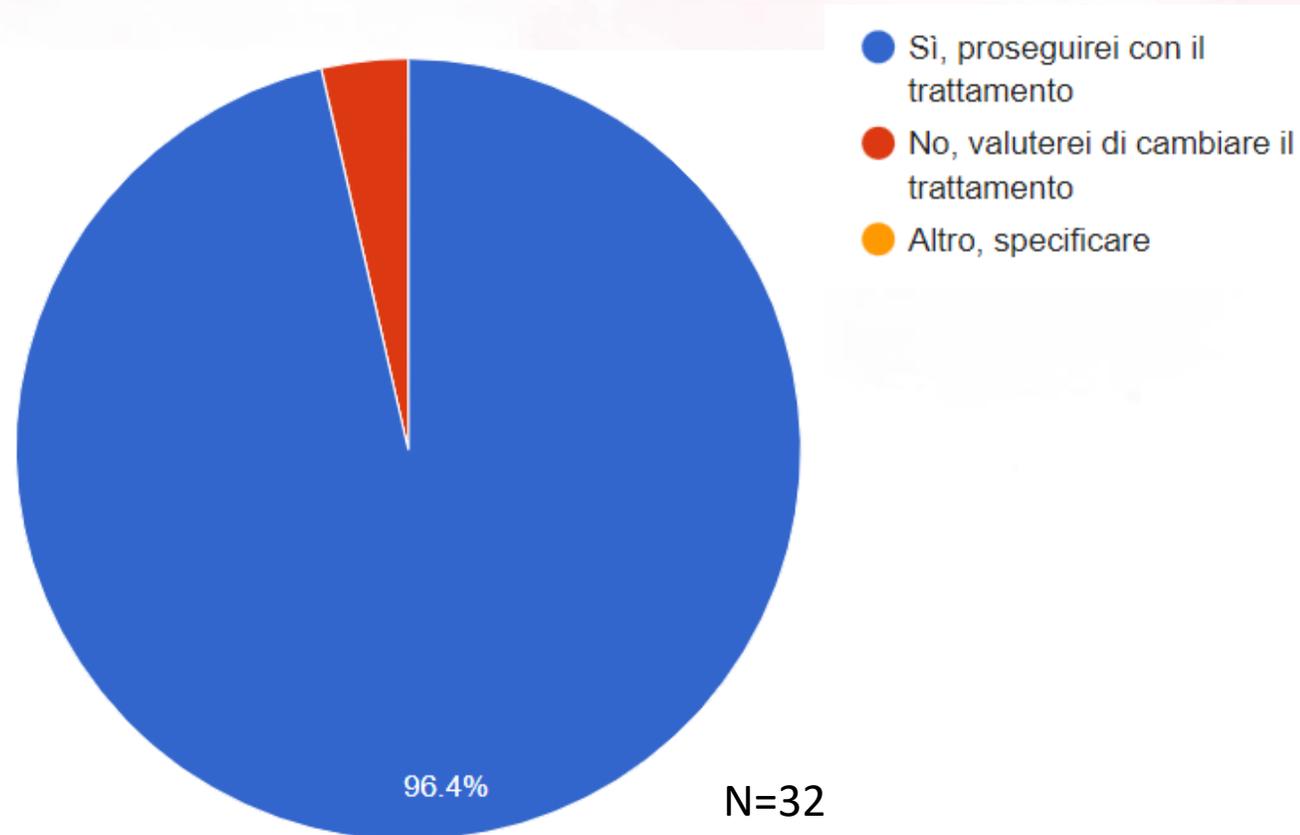


**In presenza di una progressione a livello encefalico di una lesione precedentemente radiotrattata e malattia extracranica stabile, con l'avvento dei nuovi farmaci anti HER2 proseguirebbe con il trattamento sistemico in corso o valuterebbe di cambiarlo per ritardare la WB?**





**In presenza di metastasi encefaliche come unica sede di malattia, come proseguirebbe il trattamento sistemico nel caso di risposta completa ottenuta mediante trattamenti locoregionali?**



**Nuove opportunità e sfide  
nel carcinoma della mammella  
metastatico HER2+**



**Architettura dei gruppi di miglioramento**

# Nuove opportunità e sfide nel carcinoma della mammella metastatico HER2+



## Architettura dei lavori dei 4 Gruppi di Miglioramento:

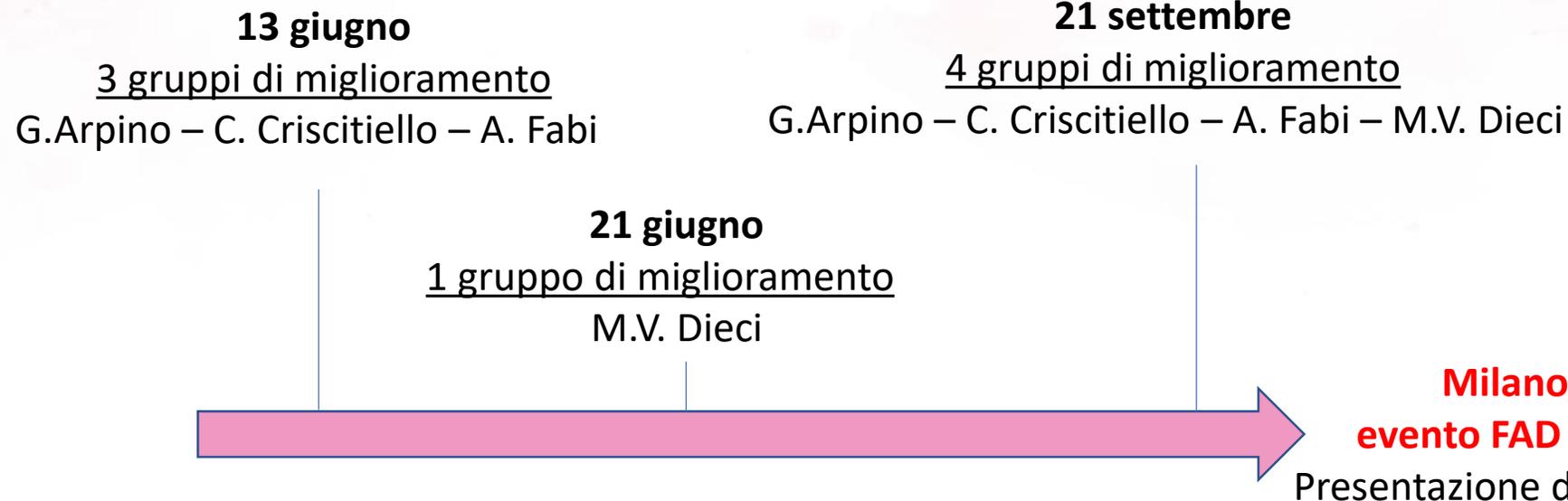
**13 giugno e 21 settembre 2022**

Ore 15:00 Introduzione alla giornata

**G. Arpino – C. Criscitiello – MV. Dieci – A. Fabi**

**Lavoro di gruppo:** Gestione delle pazienti HER2+ con metastasi cerebrali – **All**

Ore 18:00 Conclusioni – **G. Arpino – C. Criscitiello – MV. Dieci – A. Fabi**





## Tematiche Trattate

Alla luce del nuovo scenario terapeutico nelle pazienti con mBC HER2+, quali sono le principali criticità nella gestione diagnostico-terapeutica della paziente con metastasi cerebrali e come superarle?

- Indicazioni sul trattamento sistemico della progressione encefalica. Come, sulla base delle linee guida ad oggi definite, gestire la progressione encefalica? Come potrebbero cambiare le linee guida-algoritmo terapeutico alla luce dei nuovi farmaci a disposizione?

Alla luce dei nuovi farmaci disponibili come viene valutato l'inserimento della terapia sistemica in pazienti con lesioni cerebrali già trattate con radioterapia e in progressione per ritardare la WB.

### **Gruppo 1 – Tutor Dott.ssa Criscitiello**

- Necessità o meno a procedere con screening per metastasi cerebrali anche in pazienti asintomatici data la prossima introduzione di nuovi farmaci anti her2 attivi anche sulle metastasi cerebrali; - Come effettuare la valutazione strumentale delle metastasi cerebrali (focus diagnosi differenziale radionecrosi) **Gruppo 2 – Tutor Prof.ssa Fabi**



- Quale è il timing ottimale per la radioterapia encefalica e quale la tipologia più adatta alla luce dei nuovi trattamenti a disposizione - Quale spazio per la chirurgia in presenza di lesione singola?

## **Gruppo 3 – Tutor Prof.ssa Arpino**

- Valutare lo status delle metastasi a livello molecolare nei pazienti con asportazioni cerebrali; quali terapie di supporto mediche

## **Gruppo 4 – Tutor Prof.ssa Dieci**

# Nuove opportunità e sfide nel carcinoma della mammella metastatico HER2+

Indicazioni sul trattamento sistemico della progressione  
encefalica nel carcinoma mammario HER2+

**Bellini Elisa** Oncologia, Ospedale Molinette, Torino

**Vandone Anna** Oncologia, Ospedale Croce e Carle, Cuneo

**Ferraris Elisa** Oncologia, Ospedale San Matteo, Pavia

**Poletti Paola** Oncologia, Ospedale Papa Giovanni, Bergamo

**Saltamacchia Giuseppe** Oncologia, Fondazione Maugeri, Pavia

**Spoto Ruggero** Radioterapia, Ospedale Humanitas, Rozzano

**Navarria Pierina** Radioterapia, Ospedale Humanitas, Rozzano

TUTOR – **Carmen Criscitiello**, Oncologia, IEO, Milano





## Indicazioni sul trattamento sistemico della progressione encefalica nel carcinoma mammario HER2+

Come, sulla base delle linee guida ad oggi definite, gestire la progressione encefalica?

Come potrebbero cambiare le linee guida/algoritmo terapeutico alla luce dei nuovi farmaci a disposizione?

Alla luce dei nuovi farmaci disponibili, come viene valutato l'inserimento della terapia sistemica in pazienti con lesioni cerebrali già trattate con radioterapia e in progressione per ritardare la WB?

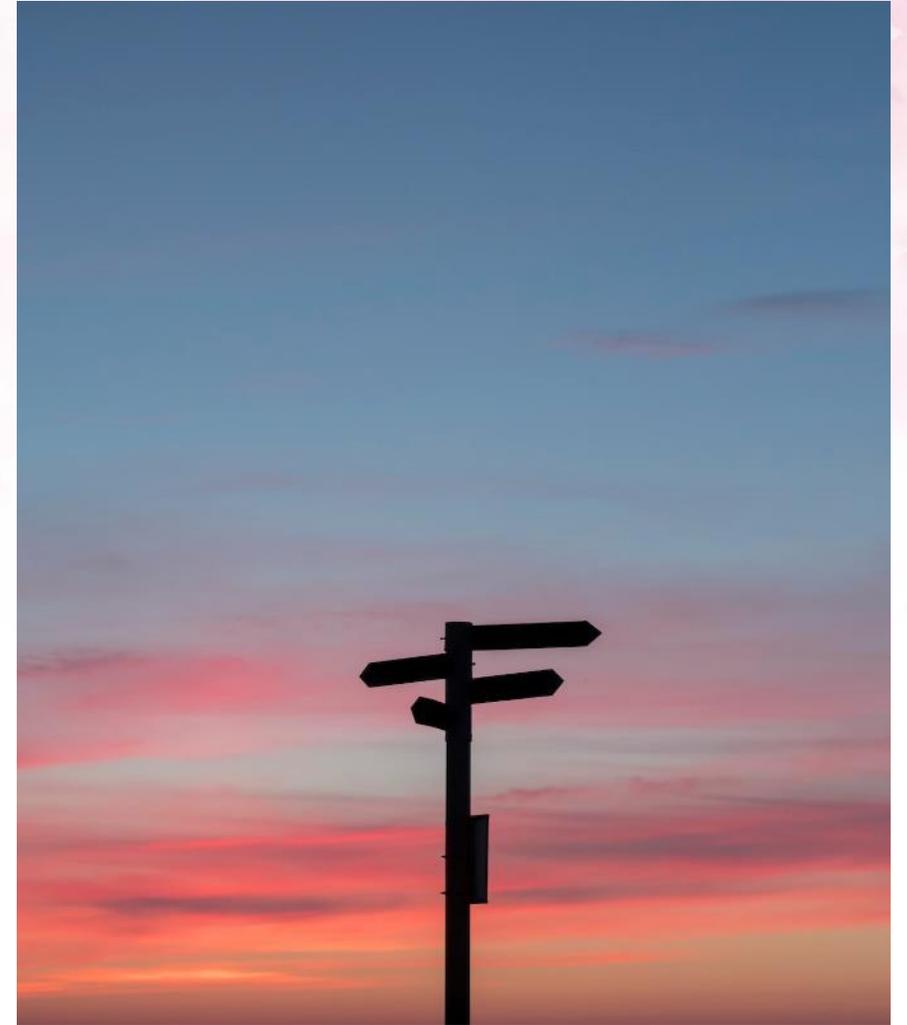


## Indicazioni attuali

Se oligoprogressione encefalica con SD extracranica →  
mantenere invariata terapia sistemica + trattamento locale (RT  
+/- chirurgia)

### Limiti:

- Assenza di studi clinici randomizzati a supporto
- Encefalo considerato come «santuario farmacologico» per la indisponibilità di farmaci attivi sul SNC
- Tucatinib e Trastuzumab Deruxtecan hanno dimostrato efficacia su metastasi cerebrali → possibile modifica delle linee guida?
- Necessaria valutazione delle condizioni delle singole pazienti → valutazione clinica fondamentale per la scelta del percorso di cura





## Possibili proposte

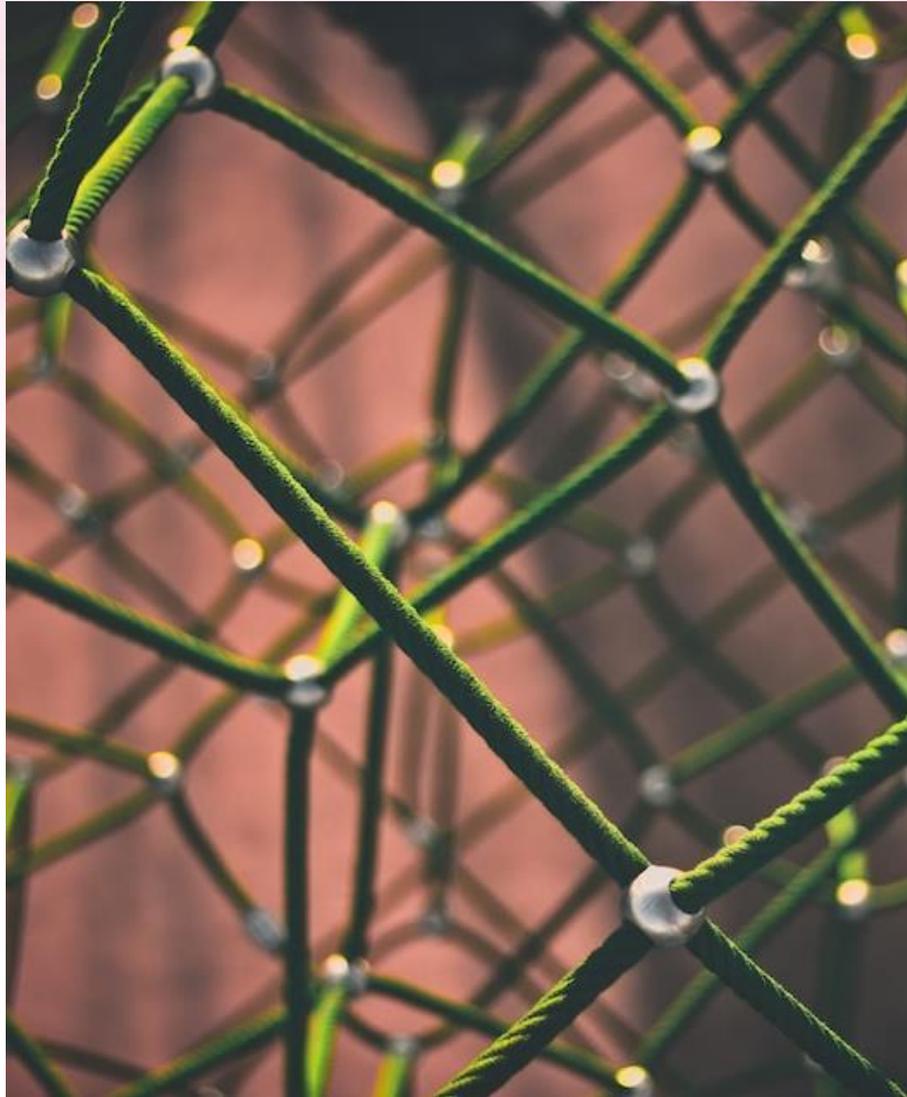
Variabili da considerare :

- La terapia sistemica: cambiarla o mantenerla
- La radioterapia: eseguirla o soprassedere, quando farla



## Consulti multidisciplinari

- **Figure coinvolte:** oncologo, radioterapista, neurochirurgo, neuroradiologo
- Necessità di **gruppi multidisciplinari specifici per le pazienti con metastasi cerebrali** per valutare la gestione e il timing dei diversi interventi
- Necessità di **strumenti per riunioni multidisciplinari virtuali** condividendo le immagini, senza problematiche di privacy e proprietà dei dati



## Rete-Network

- E' necessario far sì che i **centri in cui mancano alcune figure professionali** necessarie al consulto multidisciplinare **possano entrare a far parte di «reti»** con centri in cui queste figure sono presenti;
- Possibile soluzione: **gruppi di lavoro che si riuniscano regolarmente** (multidisciplinari virtuali e trasversali), che attraverso i canonici canali del SSN **permettano alla paziente di andare in visita nei centri specifici** (ad es. dai radioterapisti) **per poi tornare dall'oncologo di riferimento**;
- Importanza della **tempestività con cui si approccia una possibile PD encefalica** e si dà modo alla paziente di accedere a un percorso di cura differente che andrebbe ad incidere sulla gestione generale della sua malattia;



## Cambio di terapia per pazienti candidate a RT panencefalica

- Considerare l'entità dei sintomi e il tempo necessario per il cambio di terapia;
- Obiettivo: mantenere l'autonomia della paziente, evitando gli effetti collaterali a breve e a lungo termine della RT panencefalica;
- Linee guida ASCO maggio 2022: in seconda linea in presenza di malattia encefalica, **tucatinib sarebbe preferibile a trastuzumab deruxtecan**;
- Linee guida ESMO: tucatinib, trastuzumab e deruxtecan sullo stesso livello
- La sfida sarà riuscire ad **integrare i trattamenti farmacologici con trattamenti radioterapici che non abbiano un effetto decrementale nella vita delle pazienti**;
- Riservare RT panencefalica alla **diffusione meningea di malattia in pazienti asintomatiche** (tuttavia il beneficio atteso è basso)





## Prosecuzione della stessa terapia per le pazienti in cui è indicata RT stereotassica oppure integrazione tra RT e nuovi farmaci

- **Approccio più conservativo per le pazienti con oligoprogressione encefalica** suscettibile di trattamento radiante stereotassico;
- **Considerare tolleranza alla terapia in corso e tempo libero da progressione;**
- **Importante utilizzare le armi terapeutiche in sequenza e secondo il giusto timing;**
- **Considerare il tipo di trattamento in corso (es. tucatinib ritarda il tempo alla comparsa di nuove metastasi cerebrali e il tempo alla morte); considerare di integrare trattamento sistemico e locale potrebbe essere una scelta vincente.**





## Incentivare la chirurgia

- Sempre più centri effettuano **neuro-chirurgia non solo quando c'è una lesione singola, ma anche quando c'è una malattia encefalica limitata** → discussione multidisciplinare;
- Dopo asportazione chirurgica di lesioni encefaliche eseguire radioterapia;
- Necessaria integrazione dei trattamenti;



## Conclusioni: come poter migliorare il percorso di cura delle pazienti con metastasi cerebrali da tumore della mammella HER2+?

1. **Consulti multidisciplinari specifici per le pazienti con metastasi cerebrali** al fine di valutare la migliore gestione ed il timing dei diversi interventi; sarebbe importante avere la possibilità di utilizzare uno **strumento che permetta di effettuare delle vere multidisciplinari virtuali condividendo le immagini, senza problematiche inerenti la privacy e la proprietà dei dati;**
2. **Rete-network:** proporre **gruppi di lavoro che si riuniscano regolarmente** (multidisciplinari virtuali e trasversali) **che** - attraverso i canali del SSN - **permettano alla paziente di andare in visita in centri di riferimento** (ad es. dai radioterapisti) per poi **tornare dall'oncologo che la ha in cura.**
3. **Cambio di terapia per pazienti candidate a radioterapia panencefalica;**
4. **Prosecuzione della terapia per le pazienti in cui è indicato un trattamento locale oppure valutare integrazione tra terapia stereotassica e cambio della terapia sistemica in favore dei nuovi farmaci disponibili;**
5. **Incentivare la chirurgia** dove ce ne è la possibilità;

# Nuove opportunità e sfide nel carcinoma della mammella metastatico HER2+

Screening nelle pazienti che stanno effettuando  
trattamenti anti HER2+

**Carlotta Becherini** – Radioterapia, Ospedale Careggi, Firenze

**Alice Baldi** – Oncologia, Ospedale Careggi, Firenze

**Maria Deligiani** – Oncologia, Ospedale di Grosseto

**Loretta D'Onofrio** – Oncologia, IFO, Roma

**Ilaria Portarena** – Oncologia, Policlinico Tor Vergata, Roma

**Simonetta Stani** – Oncologia, Ospedale Santo Spirito, Roma

TUTOR – **Alessandra Fabi** – Oncologia, Policlinico Gemelli, Roma





## **Screening nelle pazienti che stanno effettuando trattamenti anti HER2+**

- a) Necessità o meno a procedere con screening di metastasi cerebrali anche nelle pazienti asintomatiche;*
- b) Come effettuare la valutazione strumentale delle metastasi cerebrali (focus su diagnosi differenziale di radionecrosi)*



## Necessità o meno a procedere con screening di metastasi cerebrali anche nelle pazienti asintomatiche.

**SPECIAL ARTICLE**

**EANO—ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours**☆

E. Le Rhun<sup>1,2</sup>, M. Guckenberger<sup>3</sup>, M. Smits<sup>4</sup>, R. Dummer<sup>5</sup>, T. Bachelot<sup>6</sup>, F. Sahm<sup>7</sup>, N. Galldiks<sup>8,9,10</sup>, E. de Azambuja<sup>11</sup>, A. S. Berghoff<sup>12</sup>, P. Metellus<sup>13,14</sup>, S. Peters<sup>15</sup>, Y.-K. Hong<sup>16</sup>, F. Winkler<sup>17</sup>, D. Schadendorf<sup>18,19</sup>, M. van den Bent<sup>20</sup>, J. Seoane<sup>21,22</sup>, R. Stahel<sup>23</sup>, G. Minniti<sup>24,25</sup>, P. Wesseling<sup>26,27</sup>, M. Weller<sup>2</sup> & M. Preusser<sup>12</sup>, on behalf of the EANO Executive Board and ESMO Guidelines Committee

**“Screening at diagnosis is potentially justified in metastatic HER2+ and triple-negative breast cancer. This approach will result in a higher rate of detection of asymptomatic brain metastases”**



## MRI yes or not ? Il Gruppo di lavoro conclude....

Clinicians should have a low threshold for **performing diagnostic brain MRI testing in the setting of any neurologic symptoms** suggestive of brain involvement, such as new-onset headaches, unexplained nausea or vomiting, or change in motor or sensory function”

ASCO<sub>1</sub>

“**Brain MRI with contrast if suspicious CNS symptoms**” NCCN <sub>2</sub>

“If a patient does **not** have a known **history or symptoms of brain metastases**, there are **insufficient data** to recommend for or against performing routine surveillance with **brain MRI**. Clinicians and patients may discuss options using shared decision-making processes”

ASCO<sub>1</sub>

Attualmente, nelle pazienti HER2+ non c'è necessità di fare uno screening più accurato se asintomatiche.

# Nuove opportunità e sfide nel carcinoma della mammella metastatico HER2+

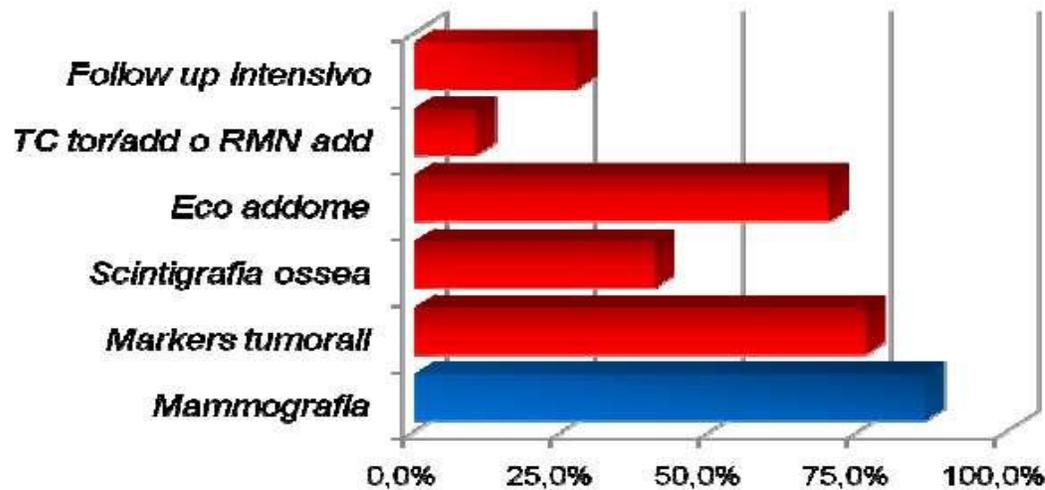
## Follow up paz HER2+



### Indicatori per il monitoraggio dei percorsi diagnostico-terapeutici del tumore della mammella

A set of indicators to monitor the adherence to the guidelines for the diagnosis and treatment of breast cancer

Antonio Russo,<sup>1</sup> Anita Andreano,<sup>2</sup> Emanuela Anghinoni,<sup>3</sup> Mariangela Autelitano,<sup>4</sup> Aldo Bellini,<sup>5</sup> Maurizio Bersani,<sup>6</sup> Sabrina Bizzoco,<sup>3</sup> Luca Cavaliere d'Oro,<sup>7</sup> Adriano Decarli,<sup>8</sup> Silvia Lucchi,<sup>9</sup> Salvatore Mannino,<sup>3</sup> Emerico Pancirolli,<sup>5</sup> Magda Rognoni,<sup>7</sup> Giuseppe Sampietro,<sup>10</sup> Maria Grazia Valsecchi,<sup>2</sup> Marco Villa,<sup>9</sup> Carlo Zocchetti,<sup>6</sup> Alberto Zucchi<sup>10</sup>



Costo stimato del follow up annuale	€ 200
Costo reale	
NO	€ 1600
N+	€ 2100





## ... e gli altri esami strumentali?

### Procedure non raccomandate

In assenza di indicazioni cliniche i seguenti esami non sono raccomandati: RMN della mammella; TC encefalo-torace-addome; TC-PET con FdG; esami del sangue; radiografia del torace; ecografia addominale, scintigrafia ossea; determinazione dei marcatori tumorali (CEA, CA 15.3, CA 125 ecc.)<sup>6-10</sup>

- ✓ In asymptomatic patients, there are NO data to indicate that other laboratory or imaging tests (e.g. blood counts, routine chemistry tests, chest X-rays, bone scans, liver ultrasound exams, CT scans, PET/FDG CT or any tumour markers such as CA 15-3 or CEA) produce a survival benefit.

- ✓ In the absence of clinical signs and symptoms suggestive of recurrent disease, there is NO indication for laboratory or imaging studies for metastases screening.





## Effettuare la TAC nel follow up?

C'è **Discordanza** fra Linee Guida e Practice

- va cambiata la Linea Guida alla Luce della maggiore conoscenza della patologia e dei trattamenti innovativi?

### Considerazioni del gruppo di lavoro:

- Necessità di **rivedere lo screening basale ma soprattutto nel follow-up** poiché l'evidenza di «real life» precoce di un eventuale lesione cerebrale, il precoce intervento locoregionale (multidisciplinarietà - chirurgia e/o radioterapia) si può avere un beneficio sulla paziente.
- **L'approccio diagnostico varia sulla base della presenza o meno del NCH in *house***: minor confidenza alla valutazione chirurgica nei casi selezionati (*uno-due lesioni, controllo malattia extra-cerebrale o assenza di malattia extra-cerebrale*)



## Come effettuare la valutazione strumentale delle metastasi cerebrali (focus su diagnosi differenziale di radionecrosi)

Considerazioni del gruppo di lavoro:

### **RMN mdc per la valutazione cerebrale**

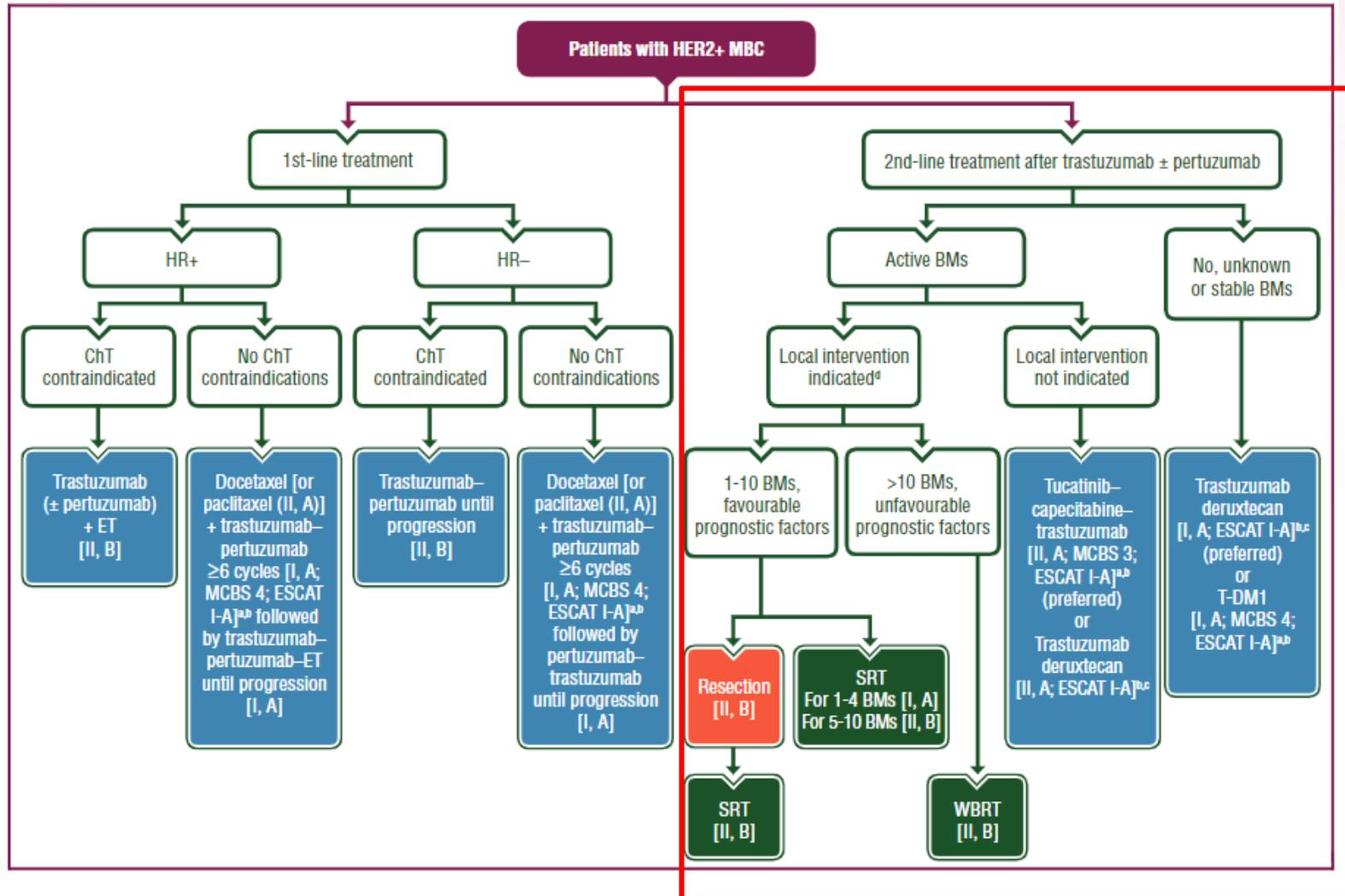
La Radionecrosi:

RMN (perfusione -> migliore sensibilità e specificità): la probabilità dell'insorgenza di radionecrosi post SRS induce a fare un'anamnesi più accurata sui sintomi





## Quale il timing ottimale per la radioterapia encefalica?



“BM should be managed according to the recommendations outlined in the European Association of Neuro-Oncology-ESMO (EANO-ESMO) Clinical Practice Guideline (CPG) for the management of patients with BMs from solid tumours”



## Quale il timing ottimale per la radioterapia encefalica?

### ASCO-SNO-ASTRO Guideline

- Patients with **symptomatic brain metastases should be offered local therapy** (radiosurgery and/or radiation therapy and/or surgery) as recommended in this guideline regardless of the systemic therapy used for the systemic disease
- For patients with **asymptomatic brain metastases, local therapy should not be deferred unless deferral is specifically recommended in recommendation 2.7** of this guideline.

**Recommendation 2.7.** The combination of tucatinib, trastuzumab, and capecitabine may be offered to patients with HER2–positive mBC who have asymptomatic brain metastases and have progressed on previous trastuzumab, pertuzumab, and/or TDM1–based therapy. If these agents are used, local therapy may be delayed until there is evidence of intracranial progression.

BUT...

Type: evidence-based  
Evidence quality: low  
Strength of recommendation: weak

**The decision to defer local therapy should be based on a multidisciplinary discussion** (neuro- or medical oncology, neurosurgery, and radiation oncology) of the potential benefits and harms the patient may experience.



## Conclusioni dal gruppo : Screening nelle pazienti che stanno effettuando trattamenti anti HER2+.

- **La pazienti in corso di trattamenti HER2+ , anche in assenza di sintomi encefalici, sarebbero sono meritevoli di un neuorimaging di screening** insieme alla stadiazione routinaria extracranica;
- In considerazione degli alti costi e della scarsa disponibilità, al momento **non vi è sufficiente evidenza scientifica per inserire la RM nello screening routinario delle pazienti asintomatiche** per mts encefaliche;
- Secondo le attuali linee Guida ESMO-EANO **la terapia locale delle metastasi cerebrali è consigliata qualora fattibile, soprattutto di fronte a metastasi sintomatiche;**
- Tuttavia la **decisione deve essere condivisa a livello multidisciplinare nel caso di malattia HER2+** in considerazione dei nuovi trattamenti sistemici disponibili in questo setting;
- La **scelta di una terapia neurochirurgica spesso viene condizionata dalla disponibilità dello specialista all'interno del proprio presidio ospedaliero. Necessità di percorso definito (Hub-spoke) nei centri in cui la neurochirurgia è assente;**

# Nuove opportunità e sfide nel carcinoma della mammella metastatico HER2+

**Timing ottimale per la radioterapia encefalica e tipologia  
più adatta alla luce dei nuovi trattamenti a disposizione**

**Roberta Caputo**, oncologia, Ospedale Pascale, Napoli

**Luca Scafuri** oncologia, Ospedale A. Tortora, Pagani

**Marianna Giampaglia** oncologia, Ospedale San Carlo, Potenza

**Francesco Giotta** oncologia, Ospedale di Bari

**Laura Orlando** oncologia, Ospedale di Brindisi

**Antonio Cusmai** oncologia, Ospedale Pascale, Napoli

**Nicoletta Staropoli** oncologia, Ospedale Mater Domini, Catanzaro

**Lorenza Marino** radioterapia, Ospedale Humanitas, Catania

TUTOR – **Grazia Arpino** oncologia, Università Federico II, Napoli





**Alla luce del nuovo scenario terapeutico nelle pazienti con mBC HER2+, quali sono le principali criticità nella gestione diagnostico-terapeutica della paziente con metastasi cerebrali e come superarle?**

- Quale è il timing ottimale per la radioterapia encefalica e quale la tipologia più adatta alla luce dei nuovi trattamenti a disposizione
- Quale spazio per la chirurgia in presenza di lesione singola?



## Quale è il timing ottimale per la radioterapia encefalica e quale la tipologia più adatta alla luce dei nuovi trattamenti a disposizione

- **Pz asintomatica:** terapia sistemica upfront. Praticare la radioterapia solo se c'è una mancata risposta al trattamento sistemico (rivalutazione con RMN a 2 mesi dall'inizio terapia sistemica oppure anticipato se compaiono sintomi);
- **Pz sintomatica:** se effetto massa o compressione parenchima cerebrale in aree vitali: valutazione neurochirurgica;
- **Se non effetto massa ma presenti sintomi:** in linea di massima procedere con radioterapia locoregionale; se metastasi viscerali non più controllate associate a malattia encefalica valutare terapia sistemica upfront con inserimento radioterapia eventualmente se PD encefalica alla prima rivalutazione o persistenza di sintomi encefalici

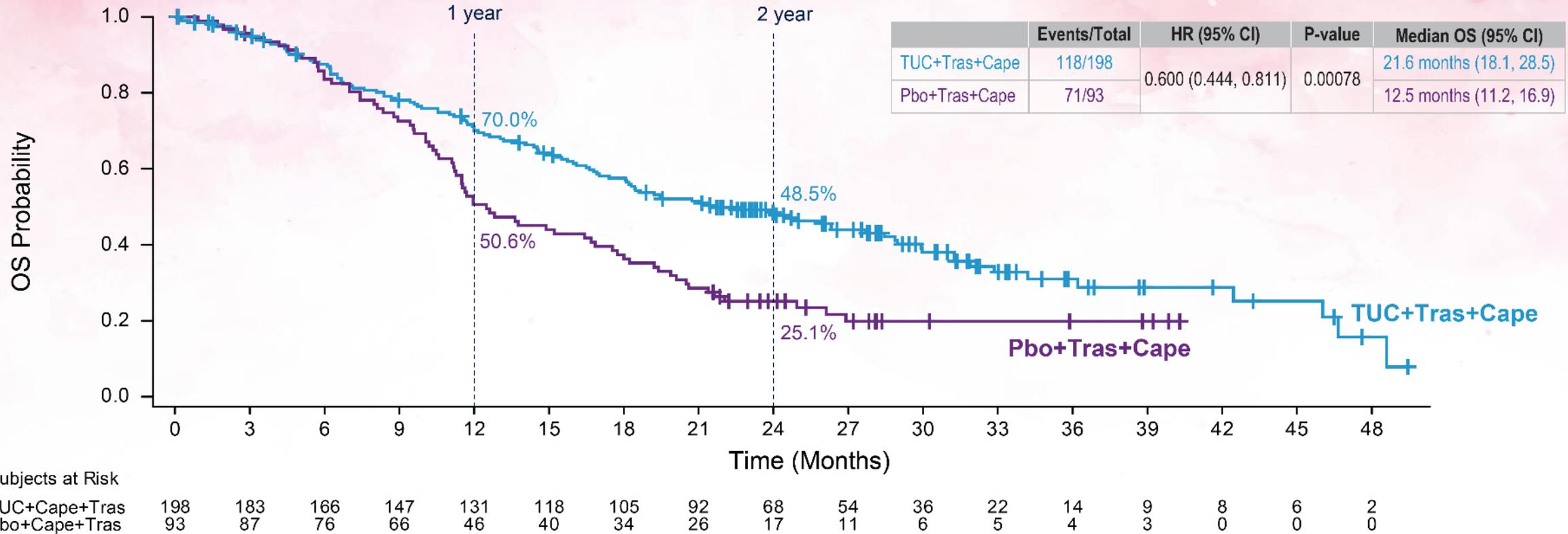
Una volta avuta la recidiva encefalica meglio trattamento sistemico se metastasi non sintomatiche - Problema monitoraggio delle lesioni cerebrali onde evitare che aumentino troppo e necessitino di eccessive dosi di radioterapia

# Nuove opportunità e sfide nel carcinoma della mammella metastatico HER2+

## HER2 CLIMB TRIAL



OS for All Patients with Brain Metastases



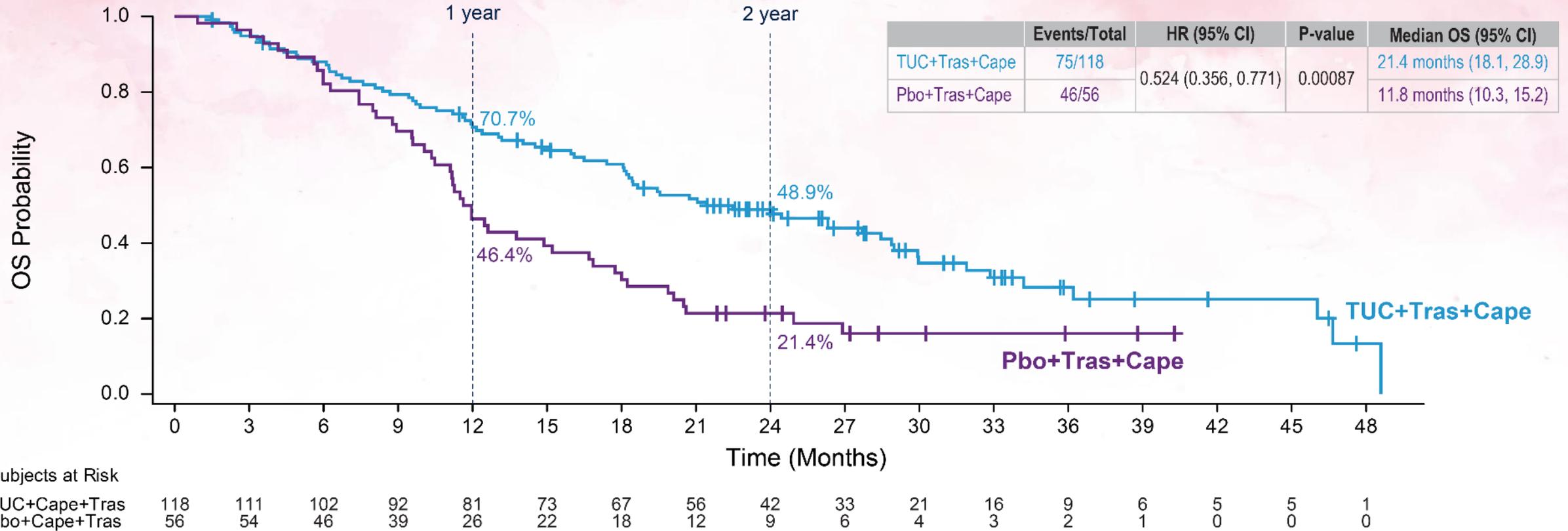
- OS benefit with tucatinib was improved with additional follow-up. Median OS was 9.1 months longer in the tucatinib arm compared with the control arm in all patients with brain metastases.
  - Previously reported, median OS was 6.1 months longer in tucatinib arm compared with control arm in all patients with brain metastases (18.1 vs 12.0 months)<sup>4</sup>

# Nuove opportunità e sfide nel carcinoma della mammella metastatico HER2+



## HER2 CLIMB TRIAL

### OS for Patients with Active Brain Metastases



- Median OS was 9.6 months longer in the tucatinib arm compared with the control arm in patients with active brain metastases.

# Nuove opportunità e sfide nel carcinoma della mammella metastatico HER2+

## HER2 CLIMB TRIAL



ORR-IC and DOR-IC in Patients with Active Brain Metastases and Measurable Intracranial Lesions at Baseline

	TUC+Tras+Cape, (N=55)	Pbo+Tras+Cape, (N=20)
Patients with Objective Response of Confirmed CR or PR, n	26	4
Confirmed ORR-IC, % (95% CI)	47.3 (33.7, 61.2)	20.0 (5.7, 43.7)
DOR-IC <sup>a</sup> , months (95% CI)	8.6 (5.5, 10.3)	3.0 (3.0, 10.3)

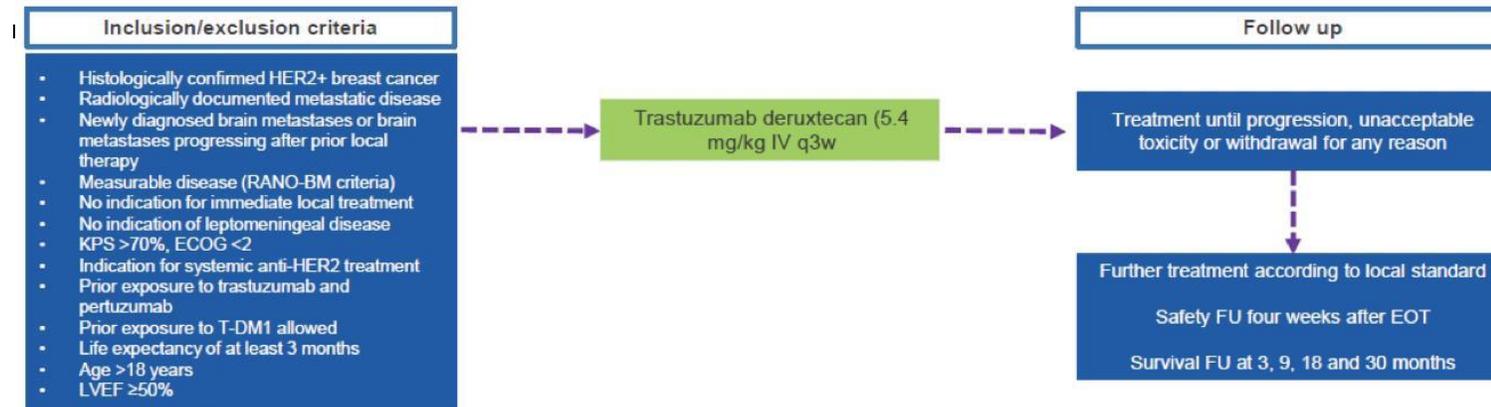
<sup>a</sup> Calculated using the complementary log-log transformation method (Collet, 1994)

- DOR-IC was nearly 3-fold higher in the tucatinib arm compared with the control arm for patients with brain metastases.



## Study Design

### TUXEDO-1 (NCT04752059)



BM, brain metastasis; BW, body weight; CNS, central nervous system; D1, day 1; EOT, end of treatment; FU, follow up; IV, intravenous; KPS, Karnofsky performance; LVEF, left ventricular ejection fraction; q3w, once every 3 weeks; RANO, response assessment in neuro-oncology; T-DXd, trastuzumab deruxtecan.  
EudraCT: 2020-000981-41.

- Primary Endpoint: ORR (CNS) by RANO-BM criteria  
Secondary Endpoints:
- Clinical Benefit Rate (CR+PR+SD  $\geq$  6 months)
  - Extracranial Response rate
  - PFS
  - OS
  - Safety
  - Quality of Life

#### Simon Two Stage Design

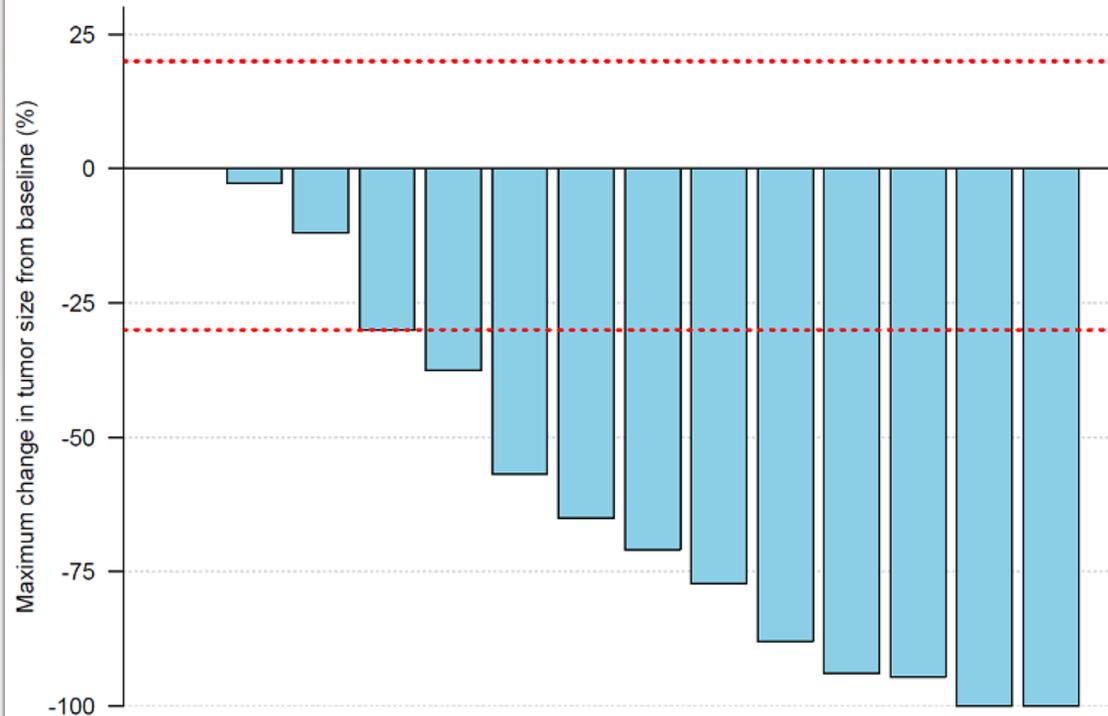
- RR (CNS)  $>$ 60% suggests clinically relevant activity
- RR (CNS)  $<$ 26% suggests no benefit compared to previous systemic treatment options
- Stage 1: 6 pts. (at least three responses); Stage 2: 9 pts; overall 15 pts. (at least 7 responses)
- Type 1 error rate 5%; power 80%



## Primary Endpoint

**Objective Response Rate (RANO-BM criteria)**

**ORR (intention-to-treat population;  $n=15$ ): 73.3% (95% CI 48.1-89.1)**

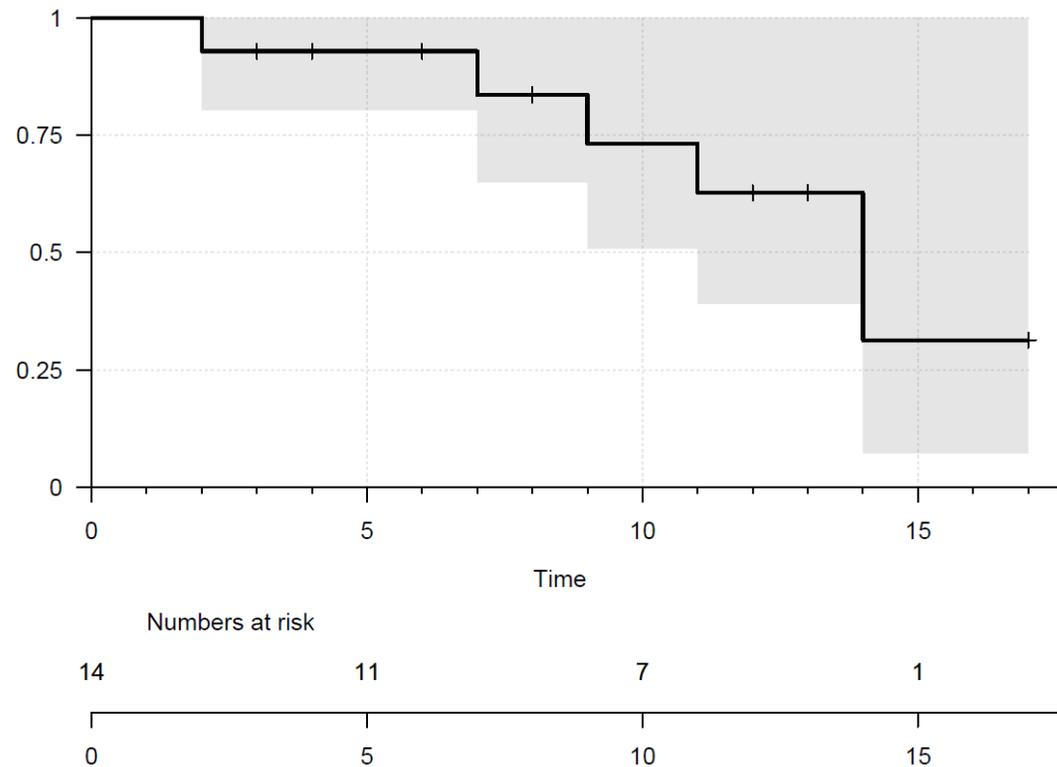


One patient with dural metastases

RR (per-protocol-population;  $n=14$ ): 78.6%



## Secondary Endpoints



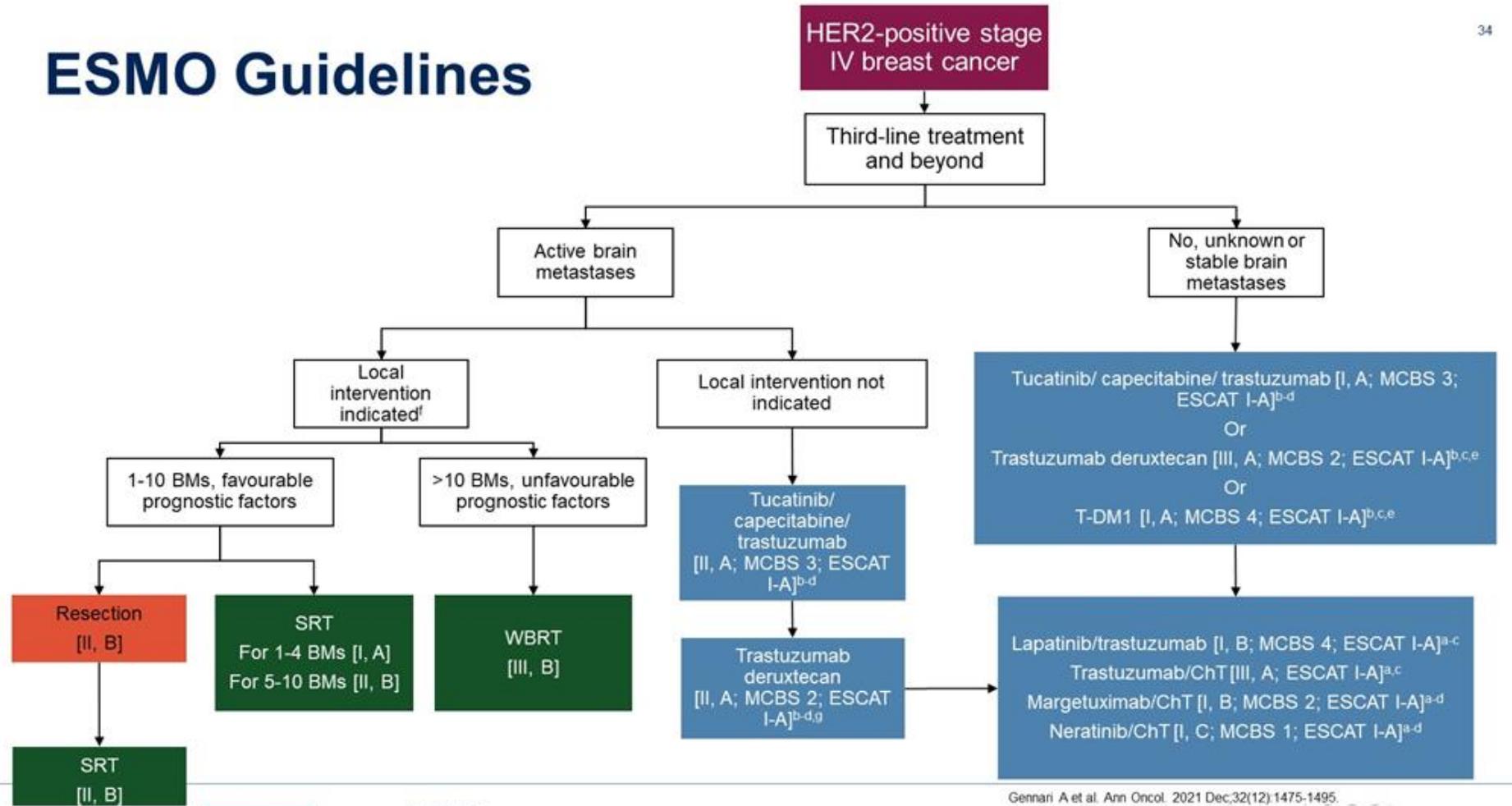
- Clinical Benefit Rate (CR+PR+SD  $\geq 6$  months): 13/15 (86.7%) in the ITT population and 13/14 (92.9%) in the PP population
- Median OS not reached
- Extracranial Response Rate:
  - Pts. with extracranial metastases at baseline ( $n=13$ ): PR 5/13 (27.8%)
  - Pts with measurable extracranial disease at baseline ( $n=8$ ): PR 5/8 (62.5%)

- PFS: 14 months (95% CI 11.0-n.r.)
- Median follow-up 11 months (range 3 – 17 months)



# ESMO Guidelines

34



Gennari A et al. Ann Oncol. 2021 Dec;32(12):1475-1495.

#ASC022

PRESENTED BY:  
Giuseppe Curigliano, MD PhD



## Quale spazio per la chirurgia in presenza di lesione singola?

**Pz sintomatica:** se effetto massa o compressione parenchima cerebrale in aree vitali: valutazione neurochirurgica

**Se lesione singola e non ci sono altre sedi di malattia,** anche se non sintomatica si può **considerare trattamento neurochirurgico e radioterapia adiuvante e,** dal momento che NED **decidere se opportuno o meno trattamento sistemico** e se effettuato fino a quanto tempo trattare

**Se la metastasi è asportata vale la pena analizzarla a livello molecolare** per eventualmente aggiunta terapeutica (ormonoterapia)

# Nuove opportunità e sfide nel carcinoma della mammella metastatico HER2+



Alla luce del nuovo scenario terapeutico nelle pazienti con mBC HER2+, quali sono le principali criticità nella gestione diagnostico-terapeutica della paziente con metastasi cerebrali e come superarle?

**Tac total body, PET se eventualmente la tac non è fattibile.** Esami di stadiazione scelti anche in base alla disponibilità regionale. La risonanza cerebrale solo se c'è problema di approfondimento;

In follow up pazienti HER2+: **RMN encefalica ancora non consigliata;**

**Se radiotrattate:** si fa RMN di follow up iniziale e poi, se tutto tranquillo, procedere con tac total body

Nuove analisi dagli studi Katherine e Aphinity per identificare pazienti ad alto rischio in cui eventualmente praticare RMN cerebrale. Magari considerare il RCB, DFI

# Nuove opportunità e sfide nel carcinoma della mammella metastatico HER2+

Valutare lo status delle metastasi a livello molecolare nei pazienti  
con asportazioni cerebrali; quali terapie di supporto mediche

**Gaia Griguolo**, oncologia, IOV , Padova

**Donata Sartori**, oncologia, Ospedale di Mirano, Venezia

**Antonella Ferro**, oncologia, Ospedale Santa Chiara, Trento

**Lucia Borgato**, oncologia, Ospedale S. Bortolo, Vicenza

**Claudia Cappelletti** oncologia, Ospedale Santa Croce, Fano

Tutor: **Maria Vittoria Dieci**, oncologia IOV, Padova

Presentazione a cura di: **Gaia Griguolo**, oncologia IOV, Padova





## BC BRAIN METASTASIS CHARACTERISATION

ER, PgR and HER2 receptor discordance between primary BC and BM is frequent

N=316 matched samples

Overall receptor discordance rate  $\approx$  40%

Subtype discordance rate  $\approx$  30%

	Discordance Rate	Loss (- BMs/ + BCs)	Gain (+ BMs/- BCs)
<b>ER</b>	21%	26%	18%
<b>HER2</b>	10%	7%	13%



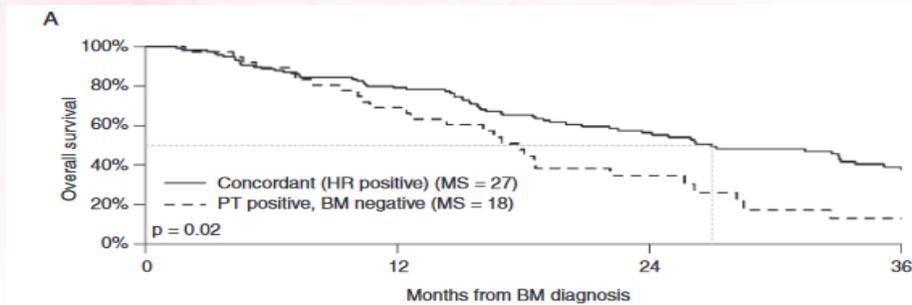
# BC BRAIN METASTASIS CHARACTERISATION

ER, PgR and HER2 receptor discordance between primary BC and BM is frequent

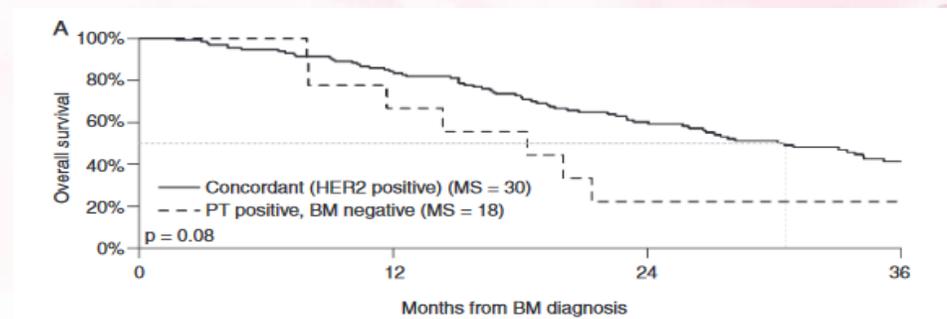
N=316 matched samples

HR

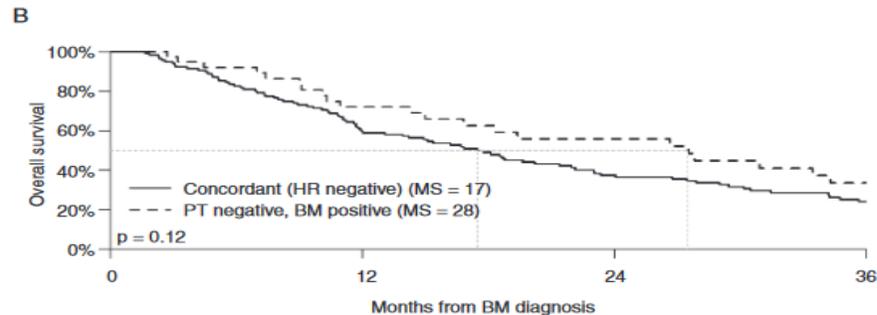
HER2



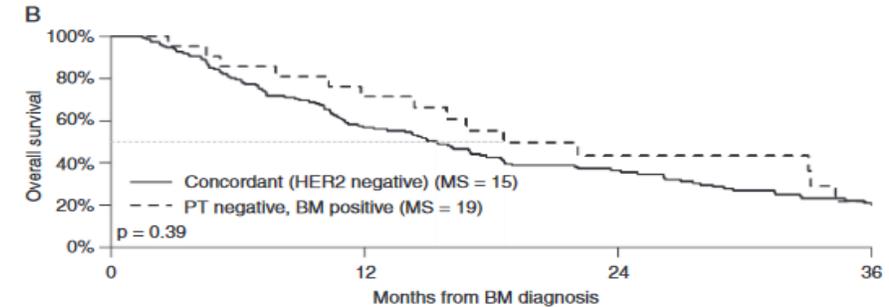
	0	12	24	36
Concordant (HR positive)	118	90	49	27
PT positive, BM negative	38	24	9	3



	0	12	24	36
Concordant (HER2 positive)	133	104	60	35
PT positive, BM negative	10	6	2	1



	0	12	24	36
Concordant (HR negative)	120	66	39	21
PT negative, BM positive	40	25	15	9



	0	12	24	36
Concordant (HER2 negative)	151	80	44	21
PT positive, BM negative	22	15	6	3



## BC BRAIN METASTASIS CHARACTERISATION

ER, PgR and HER2 receptor discordance between primary BC and BM is frequent

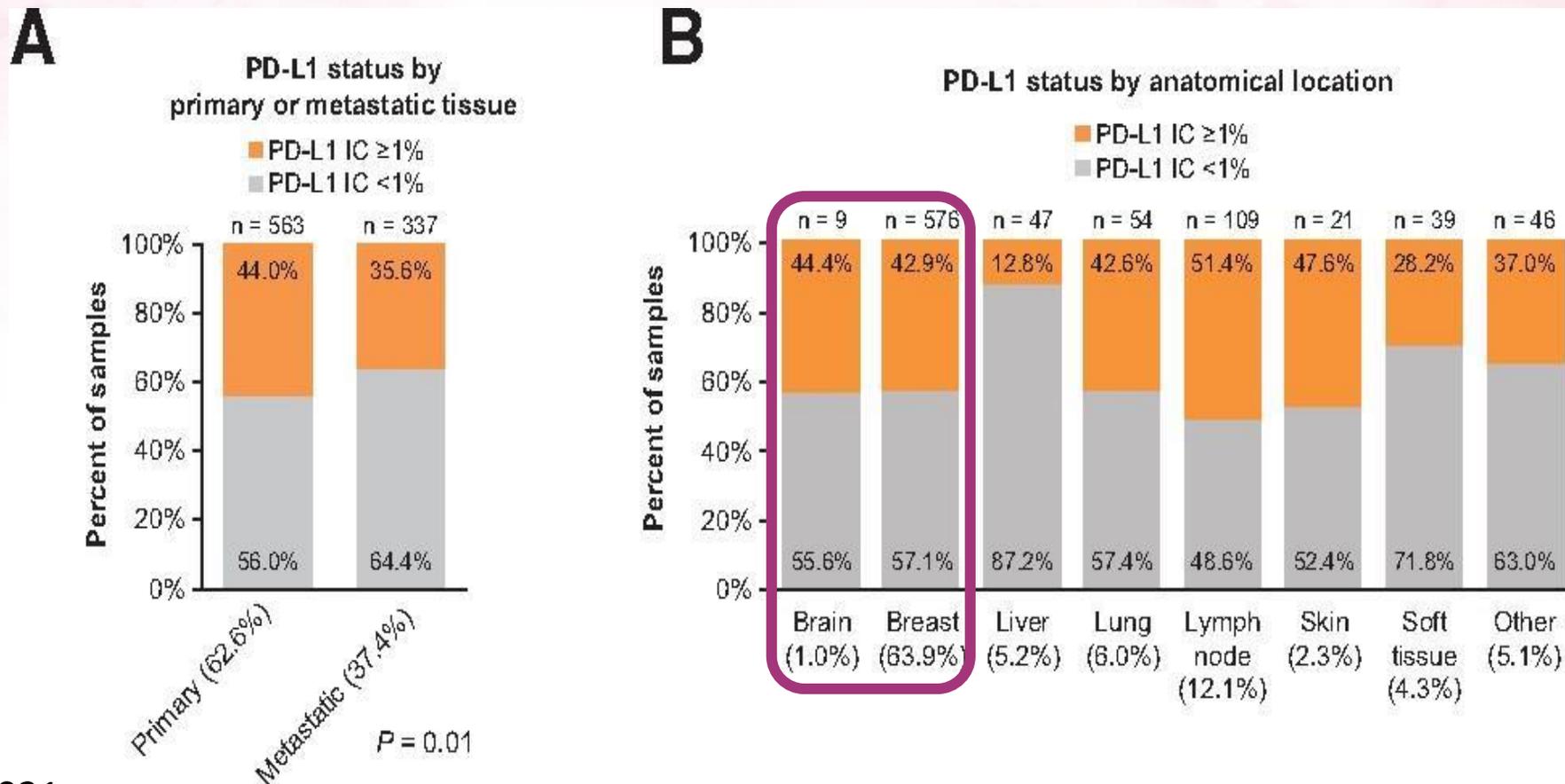
Meta-analysis of 15 full-text articles  
N=1373 matched samples  
Overall receptor discordance rate 42.6%

	Discordance Rate	Loss (n/total)	Gain (n/total)
<b>ER</b>	17%	11%	6%
<b>HER2</b>	12%	3%	9%



## BC BRAIN METASTASIS CHARACTERISATION: PD-L1

### Atezolizumab and nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Biomarker Evaluation of the IMpassion130 Study





## BC BRAIN METASTASIS CHARACTERISATION

In patients undergoing neurosurgical resection, treatment-relevant predictive biomarkers detected in the primary tumour or extra-central nervous system (CNS) metastasis should be reconfirmed in the BM [EANO: IV, n/a; ESMO: V, B].

**Table 1.** Predictive markers

Entity	Molecular markers/targets
Breast	HER2, ER/PR, BRCA1/2 ('BRCAness'), PIK3CA, PD-L1



## BC BRAIN METASTASIS CHARACTERISATION

In patients undergoing neurosurgical resection, treatment-relevant predictive biomarkers detected in the primary tumour or extra-central nervous system (CNS) metastasis should be reconfirmed in the BM [EANO: IV, n/a; ESMO: V, B].

**Table 1.** Predictive markers

Entity	Molecular markers/targets
Breast	HER2, ER/PR, BRCA1/2 ('BRCAness'), PIK3CA, PD-L1

### Our Comment

**Not all markers are clinically useful in every patient**



## BC BRAIN METASTASIS CHARACTERISATION

Can we optimize?

Marker	Setting limitations	Comments
ER/PgR		
HER2		More potential for the identification of therapeutic target gains
PD-L1	Only TNBC	Rate of PD-L1 positivity in brain mts similar to primary BC Recharacterization might be useful in PD-L1- primary TNBC
BRCA1/2	Only HER2- BC	No drugs approved for somatic BRCA1/2 mut
PIK3CA	Only HR+HER2- BC	Regulatory limitations for PIK3CA inh Generally quite stable

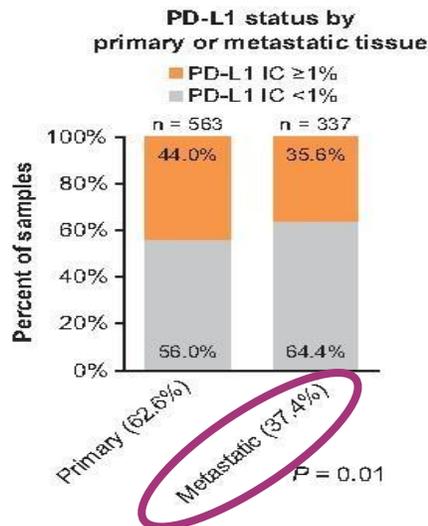


# BC BRAIN METASTASIS CHARACTERISATION

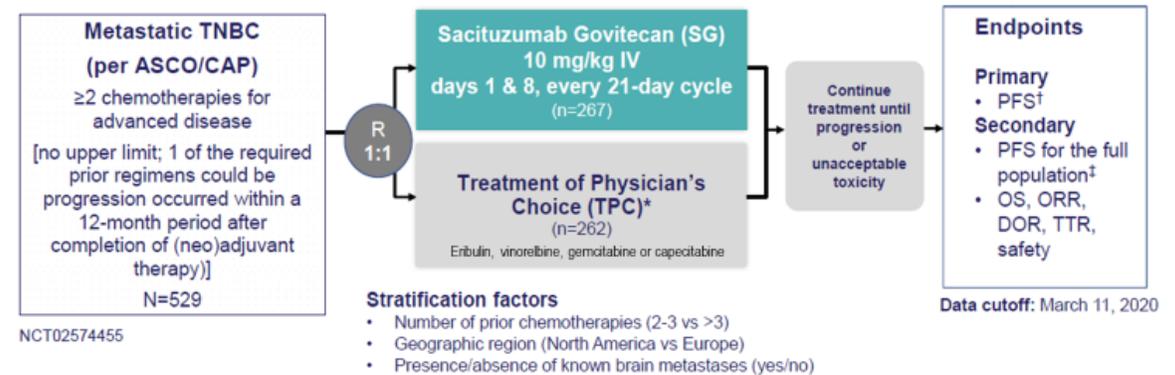
## What is the clinical impact?

- If the results of tumor biology in the metastatic lesion differ from the primary tumor, it is currently unknown which result should be used for treatment decision making
- Treatment indications (even in clinical trials) are increasingly based on metastatic phenotype
- Generally permitted by regulatory limitations (schede AIFA, etc)

## Impassion130: Atezo + NabPac in mTNBC



## ASCENT: sacituzumab govitecan in pretreated mTNBC



TNBC at initial diagnosis ≈ 70%



## SUPPORTIVE CARE

### STEROIDS

- **Asymptomatic patients:** prophylactic corticosteroids not indicated (in patients receiving potentially edema-exacerbating local therapy, short-term preventative corticosteroids might be used)
- **Moderately symptomatic patients:** dexamethasone 4–8 mg/day (given once or twice daily)
- **Patients with marked symptomatology, mass effect, elevated intracranial pressure, and/ or impending herniation:** higher doses of dexamethasone (eg 16 mg/day) may be used
- Corticosteroids therapy duration should be minimized
  
- **Our clinical practice is generally consistent with these guidelines**
- **We sometimes observe overtreatment with prophylactic steroids when patients are managed in not-oncological units**
- **Steroid use is probably decreasing as patients are diagnosed earlier -> less symptomatic -> more systemic treatment options and longer survival**



## SUPPORTIVE CARE

### STEROIDS

- Restrict/minimize steroids among patients receiving immunotherapy where possible (doses of dexamethasone  $\leq 4$  mg/day have been associated with worse outcomes)

**Evaluate carefully case-by-case**

- Risk of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia is increased in patients treated with steroids for more than a few weeks (prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole should be considered)

**Not often observed in our clinical practice**



## SUPPORTIVE CARE

### RADIONECROSIS

- **Rates: variable 0% -30% (different definitions)**
- **Initial management: generally observation** (progression typically ceases, sometimes before symptoms develop)
- **First-line** therapy in symptomatic patients: **glucocorticoids** (prolonged courses/tapers often required)
- Use of bevacizumab is supported by two small randomized studies:
  - Small (14 pt) crossover study: bev 7.5 mg/kg q3w (two initial doses, two additional doses if benefit) versus placebo
  - A larger study of **bevacizumab (5 mg/kg q2w for 4 doses)** versus methylprednisolone (500 mg IV daily for three days followed by taper for 2 months)
  - Utilizzabile in Italia in 648
- **If not responsive: neurosurgical resection** and/or laser interstitial thermal therapy (LITT) can be considered

**The real issue is represented by the diagnosis of radionecrosis - good responses to bev**



## SUPPORTIVE CARE

### RADIONECROSIS

Published OnlineFirst April 2, 2019; DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2851

Translational Cancer Mechanisms and Therapy

Clinical  
Cancer  
Research

### Combination of Trastuzumab Emtansine and Stereotactic Radiosurgery Results in High Rates of Clinically Significant Radionecrosis and Dysregulation of Aquaporin-4

Priscilla K. Stumpf<sup>1</sup>, Diana M. Cittelly<sup>2</sup>, Tyler P. Robin<sup>1</sup>, Julie A. Carlson<sup>3</sup>, Kelly A. Stuhr<sup>1</sup>, Maria Jose Contreras-Zarate<sup>2</sup>, Steven Lai<sup>2</sup>, D. Ryan Ormond<sup>4</sup>, Chad G. Rusthoven<sup>1</sup>, Laurie E. Gaspar<sup>1</sup>, Rachel Rabinovitch<sup>1</sup>, Brian D. Kavanagh<sup>1</sup>, Arthur Liu<sup>1</sup>, Jennifer R. Diamond<sup>5</sup>, Peter Kabos<sup>5</sup>, and Christine M. Fisher<sup>1</sup>

#### Abstract

**Purpose:** Patients with human EGFR2-positive (HER2<sup>+</sup>) breast cancer have a high incidence of brain metastases, and trastuzumab emtansine (T-DM1) is often employed. Stereotactic radiosurgery (SRS) is frequently utilized, and case series report increased toxicity with combination SRS and T-DM1. We provide an update of our experience of T-DM1 and SRS evaluating risk of clinically significant radionecrosis (CSRN) and propose a mechanism for this toxicity.

**Experimental Design:** Patients with breast cancer who were  $\leq 45$  years regardless of HER2 status or had HER2<sup>+</sup> disease regardless of age and underwent SRS for brain metastases were included. Rates of CSRN, SRS data, and details of T-DM1 administration were recorded. Proliferation and astrocytic swelling studies were performed to elucidate mechanisms of toxicity.

**Results:** A total of 45 patients were identified; 66.7% were HER2<sup>+</sup>, and 60.0% were  $\leq 45$  years old. **Of the entire cohort, 10 patients (22.2%) developed CSRN, 9 of whom received T-DM1. CSRN was observed in 39.1% of patients who received T-DM1 versus 4.5% of patients who did not.** Receipt of T-DM1 was associated with a 13.5-fold ( $P = 0.02$ ) increase in CSRN. Mechanistically, T-DM1 targeted reactive astrocytes and increased radiation-induced cytotoxicity and astrocytic swelling via upregulation of Aquaporin-4 (Aqp4).

**Conclusions:** The strong correlation between development of CSRN after SRS and T-DM1 warrants prospective studies controlling for variations in timing of T-DM1 and radiation dosing to further stratify risk of CSRN and mitigate toxicity. Until such studies are completed, we advise caution in the combination of SRS and T-DM1.

**Some cases observed in our clinical practice**

**Importance to collect data for novel anti-HER2 targeted treatments**



## SUPPORTIVE CARE

### ANTICONVULSANT DRUGS

- Anti-seizure medications should not be used as primary prophylaxis among patients with BMs
- However, use of primary prophylactic anti-seizure medications in certain high-risk subgroups is not clear and potential exception to the guideline exists in the shorter-term among patients undergoing local therapy with epileptogenic potential (e.g. stereotactic radiation, neurosurgical resection)
- Patients who experienced a seizure should receive secondary anticonvulsant prophylaxis
- Seizures should be managed with anticonvulsant drugs that do not exhibit drug-drug interactions
- Factors that stimulate seizure development should be minimized/managed (life habits)

**Seizure episodes are highly impactful for patients**

**Case by case discussion with the neurologist might be useful**



## SUPPORTIVE CARE

### THROMBOEMBOLISM

- Indication for primary thromboprophylaxis should be evaluated using consolidated risk factors
- If indicated, LMWH should be considered as the first-line treatment for primary or secondary thromboprophylaxis and for the therapeutic treatment of VTE in BM patients
- Data on direct oral anticoagulants in BM patients are lacking
- The risk of intracranial bleeding is probably not increased in BM patients in general treated with therapeutic doses of LMWH. However, some subgroups (particularly pts with melanoma or prior intracranial bleeds) show an modestly increased intracranial hemorrhage-risk

**Case by case discussion might be useful**



## CONCLUSIONS

- Recharacterization of molecular markers on BCBMs can be clinically impactful
- Biological recharacterization of BCBMs should always be performed when this might change our clinical practice
- Today, recharacterization is only available for pts treated with neurosurgery – space for research?
- Supportive care is increasingly standardized
- However, evidence in this context remains limited
- Multidisciplinary teams/interactions are often necessary to manage patients on a case-by-case basis, taking into account the extreme clinical variability in BCBM patients

Evento ECM Blended

Nuove opportunità e sfide  
nel carcinoma della mammella  
metastatico HER2+



**GRAZIE**