

TÍTULO: Respuesta local de metástasis cerebrales por Carcinoma pulmonar no microcítico EGFR mutado al tratamiento con Osimertinib: ¿debemos retrasar la irradiación cerebral?

Autor: Alonso La Rosa

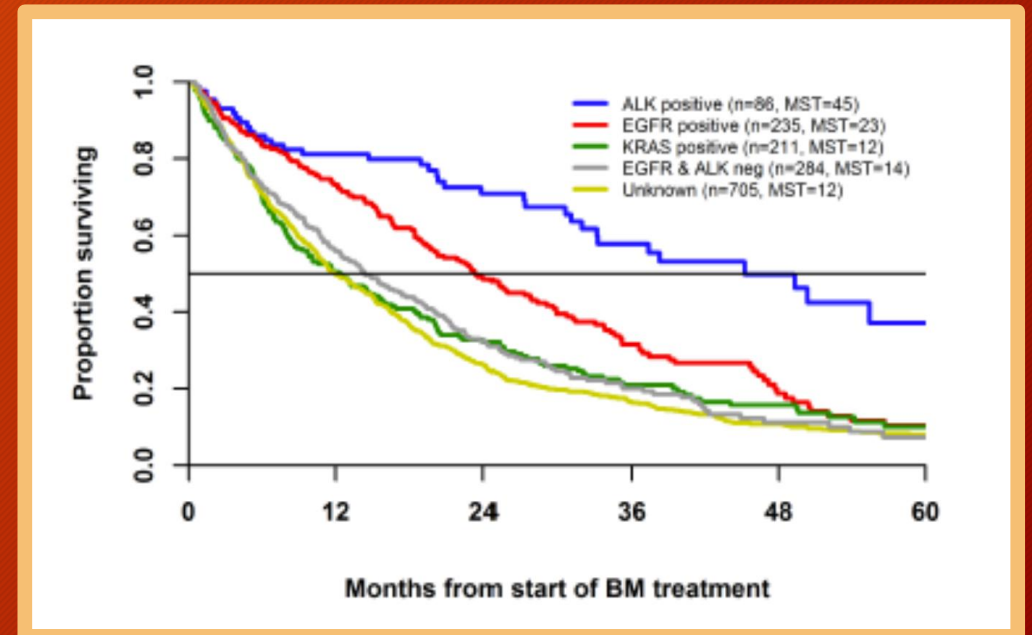
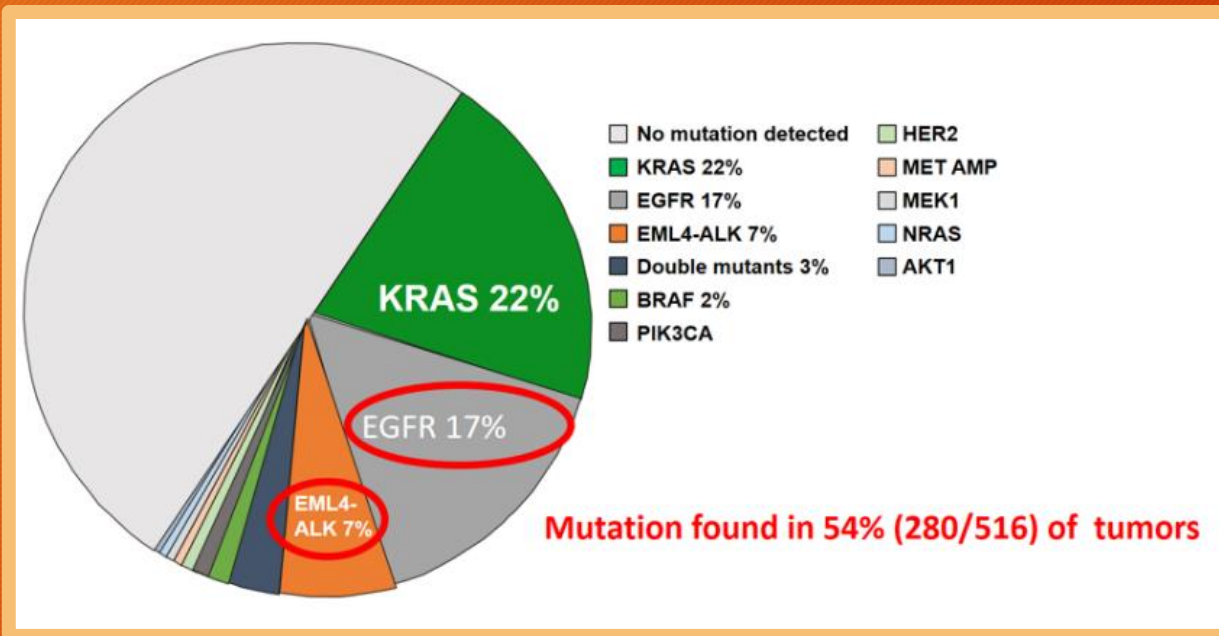
Centro de Trabajo: Instituto Valenciano de Oncología

CONFLICTO DE INTERES

Los autores no tienen conflicto de intereses que declarar

INTRODUCCION

Incidencia metastasis cerebrales (MC) esta incrementando
20-50% CPNPC desarrollan MC (>8% necesitan RT dentro de los 4 meses del diagnostico)* → RMN cerebral de rutina para CPNPC localmente Avanzado



En la incidencia de BM en EGFR mutados?



ELSEVIER

Lung Cancer

Volume 84, Issue 1, April 2014, Pages 86-91



EGFR mutated non-small cell lung cancer patients: More prone to development of bone and brain metastases?

L.E.L. Hendriks ^a, E.F. Smit ^b, B.A.H. Vosse ^a, W.W. Mellema ^b, D.A.M. Heideman ^c, G.P. Bootsma ^d, M. Westenend ^e, C. Pitz ^f, G.J. de Vries ^g, R. Houben ^h, K. Grünberg ^c, M. Bendek ⁱ, E.-J.M. Speel ^j, A.-M.C. Dingemans ^a

Original Article | Published: 22 October 2014

Frequency of brain metastases in non-small-cell lung cancer, and their association with epidermal growth factor receptor mutations

Toshihiko Iuchi [✉], Masato Shingyoji, Meiji Itakura, Sana Yokoi, Yasumitsu Moriya, Hajime Tamura, Yasushi Yoshida, Hironori Ashinuma, Koichiro Kawasaki, Yuza Hasegawa, Tsukasa Sakaida & Toshihiko Iizasa

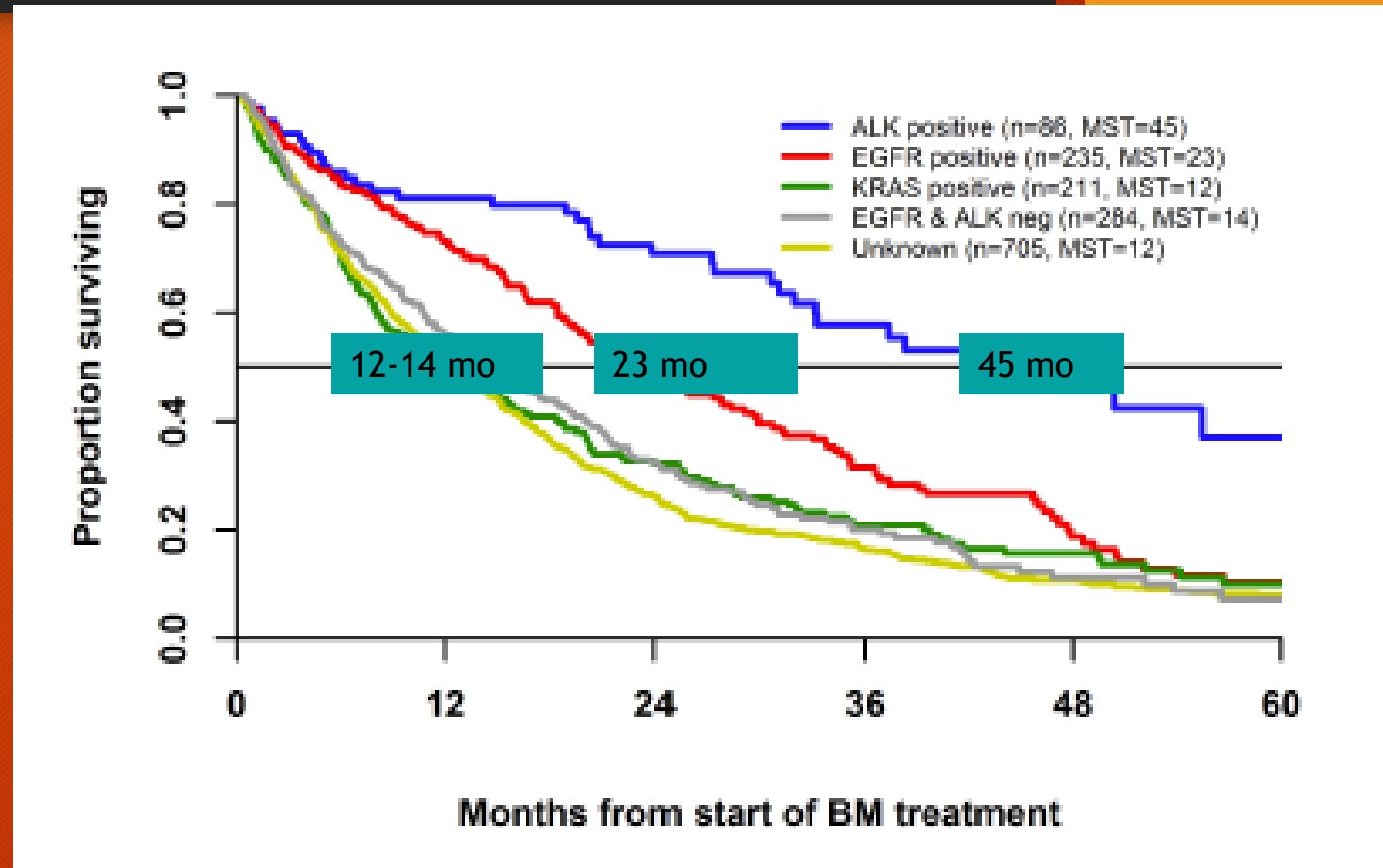
International Journal of Clinical Oncology 20, 674–679 (2015) | [Cite this article](#)

- Serie de casos apareados
- 62 EGFR+, 65 KRAS+ y 62 WT
- Incidencia de MC similar (32-40%)
- Tiempo a MC mayor (21 v 11 mo) EGFR v KRAS

- Series de institution únicas
- 261/1127 pacientes desarrollaron MC
- Incidencia de MC fue mayor (31 v 20%) EGFR+ vs EGFR-

Supervivencia es mayor en MC EGFR+

- Sperduto et al,
- Retrospectivo mult-institucional, adenocarcinomas pulmonares
- N=1521; 816 status genético conocido
- Alteraciones genéticas
 - EGFR 29%
 - ALK 10%
 - KRAS 26%
- Todos recibieron RT



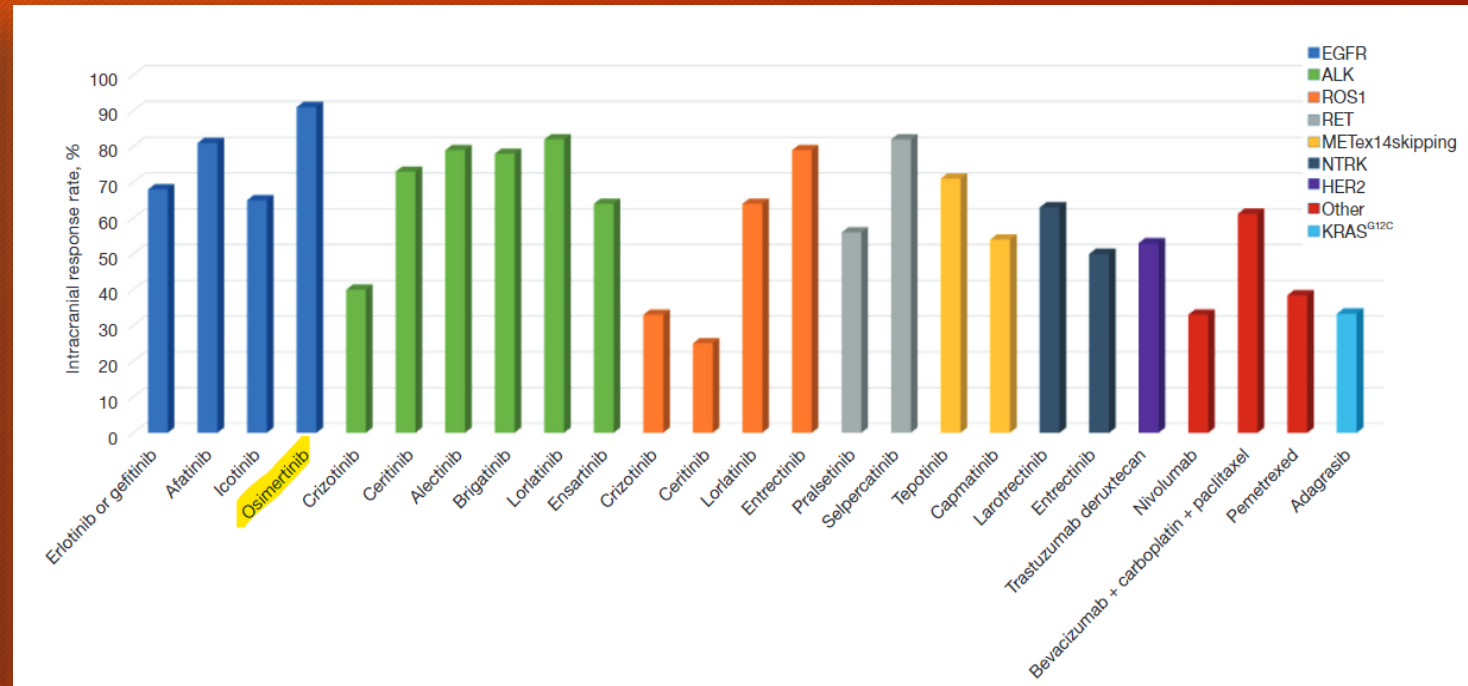
ACTIVIDAD INTRACRANEAL - TTO SISTEMICO

PRE-CLINICOS

Reference	Mutation	Medication	Efflux ratio	Concentration	Outcomes
Sabari <i>et al.</i> , 2022 (12)	<i>KRAS</i> ^{G12C}	Adagrasib	13 (MDCK-MDR1)	CSF concentration (nmol/L) =52 Brain K _{puu} =1 (8 hours)	Brain CR =40% Increased OS (P _{adjusted} <0.05)
Colclough <i>et al.</i> , 2021 (17)	<i>EGFR</i>	Icotinib	3.4 (MDCK-BCRP)	Brain K _{puu} =0.12	-
		Pozotinib	3.5 (MDCK-BCRP)	Brain K _{puu} =0.06	-
		Erlotinib	6.9 (MDCK-BCRP)	Brain K _{puu} =0.084	-
		Gefitinib	22.4 (MDCK-BCRP)	Brain K _{puu} =0.0092	-
		Afatinib	53.1 (MDCK-BCRP)	Brain K _{puu} =0.0062	Intracranial efficacy 16%, extracranial efficacy 72%
		Osimertinib	3.2 (MDCK-BCRP)	Brain K _{puu} =0.21	-
Ballard <i>et al.</i> , 2016 (18)	<i>EGFR</i>	Osimertinib	13.4 (MDCKMDR1)	Brain/plasma C _{max} ratio =3.41	Tumor regression 83%
		Osimertinib	5.4 (MDCK-BCRP)	Brain K _{puu} =0.39	-
		Gefitinib	-	Brain/plasma C _{max} ratio =0.21	-
		Rociletinib	5.38 (MDCK-MDR1)	Brain/plasma C _{max} ratio <0.08	Tumor regression not achieved
		Afatinib	4.62 (MDCK-MDR1)	Brain/plasma C _{max} ratio <0.36	-
		Afatinib	54.6 (MDCK-BCRP)	-	-
Kodama <i>et al.</i> , 2014 (19)	<i>ALK</i>	Alectinib	1.32	Brain/plasma concentration at T _{max} - was between 0.63 and 0.94	-

CNS, central nervous system; NSCLC, non-small cell lung cancer; *KRAS*, kirsten rat sarcoma viral oncogene; MDCK-MDR, multidrug-resistant canine kidney; CSF, cerebrospinal fluid; *EGFR*, epidermal growth factor receptor; BCRP, breast cancer resistance protein; *ALK*, anaplastic lymphoma kinase.

CLINICOS



MATERIALES Y METODOS

- Estudio observacional, retrospectivo.
- Metástasis cerebrales en carcinoma pulmonar no microcítico EGFR mutado y que fueron tratados con Osimertinib, como primera línea, en nuestro centro entre enero de 2015 y mayo 2022.
- Osimertinib en dosis de 80 mg bid.
- Radioterapia: A la progresión al momento de la progresión intracraneal en algunos pacientes en función de las características de las lesiones cerebrales y la progresión de la enfermedad (RC/RTEF y HC)

RESULTADOS

Variable		Frecuencia	Porcentaje (%)
Sexo	Femenino (F)	15	83.3 %
	Masculino (M)	3	16.7%
Numero de lesiones	1 lesión	4	22.2%
	2-5 lesiones	6	33.3%
	6-10 lesiones	4	22.2%
	>10 lesiones	1	5.6%
	>20 lesiones	1	5.6%
	Incontables lesiones	2	11.1%
Tipos de lesiones	Leptomeningeas	6	33.3%
	Corticocorticales	3	16.7%
	Mixtas	9	50%
Progresión cerebral	Sí	5	27.8%
	No	13	72.2%

- Media y mediana → FU = 10.7 y 15 meses, respectivamente.
- Metástasis extracraneales
 - 16 pt → una localización
 - 2 pt → dos localizaciones
 - Más frecuentes → óseas (10 pacientes) y hepáticas (3 pacientes).
- La mutación de EGFR (tumor primario)
 - Exón 19 (8 pacientes),
 - Exón 21 (10 pacientes).

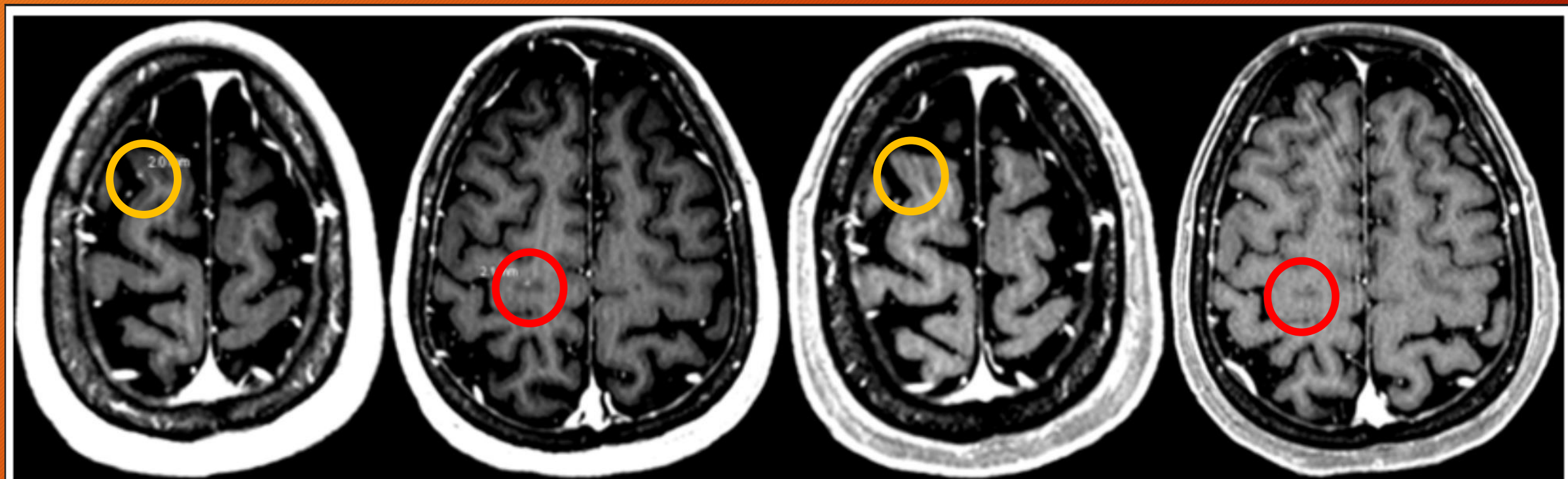
RESULTADOS

Exitus	Sí	3	16.7%
	No	15	83.3%
Causa de exitus	No aplica	15	83.3%
	Cerebral	2	11.1%
	Extracerebral	1	5.6%
Tiempo de diagnóstico a metástasis cerebrales	Sincrónico	18	100%
	Hasta 18 meses	0	0%
	>18 meses	0	0%
Síntomas iniciales	Asintomático	9	50%
	Paucisintomático (mejora con corticoides)	9	50%
Respuesta al tratamiento	Completa	13	72.2%
	Parcial	4	22.2%
	Progresión	1	5.4%
Toxicidad al osimertinib	Ninguna	12	66.7%
	Digestiva + Cutánea	2	11.1%
	Cutánea	4	22.2%

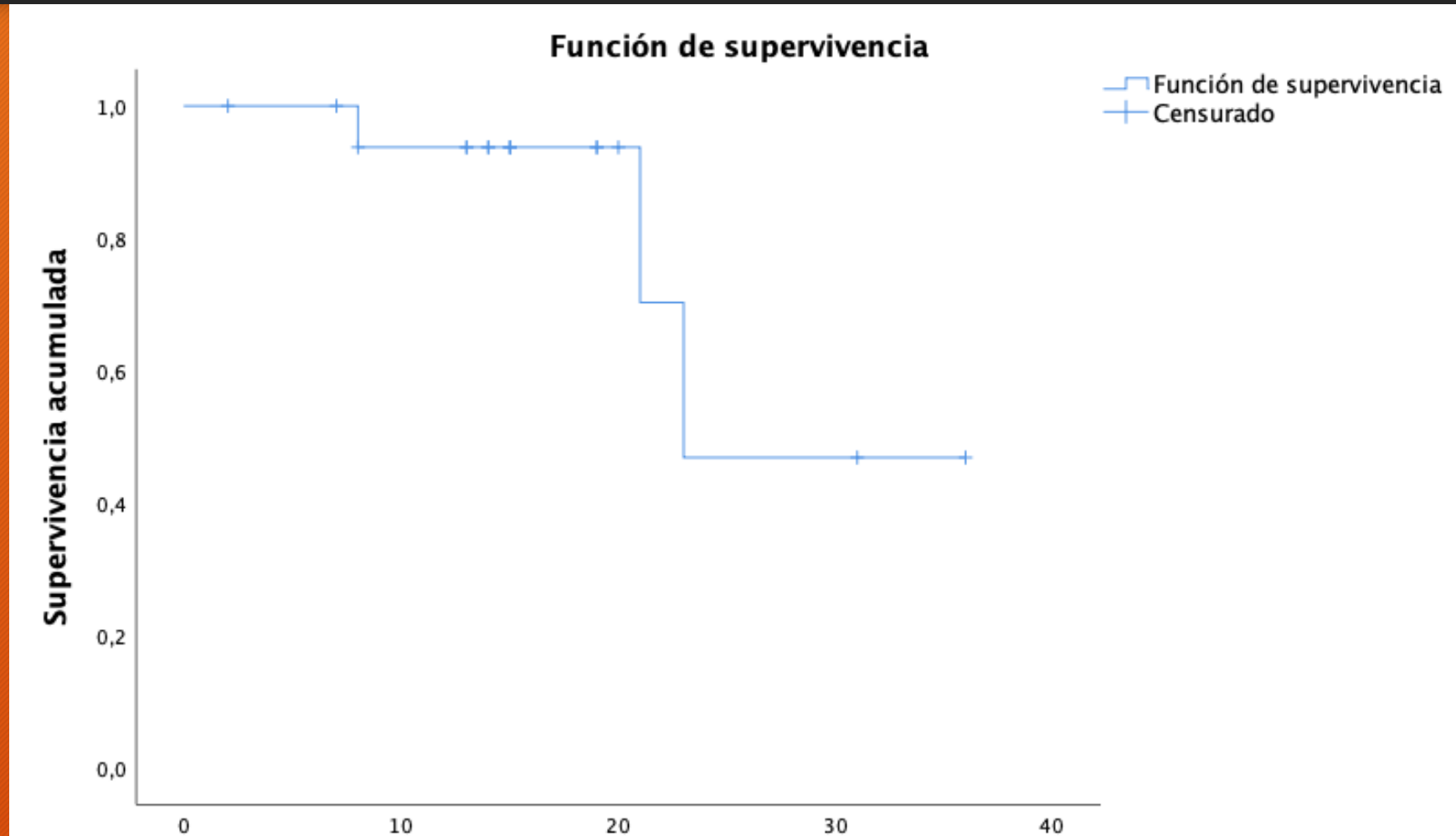
TASA DE RESPUESTA LOCAL

- Tasa de respuesta global (CR+PR) de las MC fue del 94.4% (17 de 18 pacientes)
- RC en 13 pacientes (72.2%)
- RP en 4 (22.2%).
- El paciente restante presentó progresión de la enfermedad desde un inicio.
- De los cuatro pacientes que recibieron tratamiento con osimertinib y radioterapia asociada, uno presentó progresión temprana de la enfermedad (recibió tratamiento con radioterapia holocraneal con posterior estabilidad de la enfermedad por 19 meses), dos una respuesta parcial al tratamiento y uno respuesta completa.

EJEMPLO



SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION CEREBAL



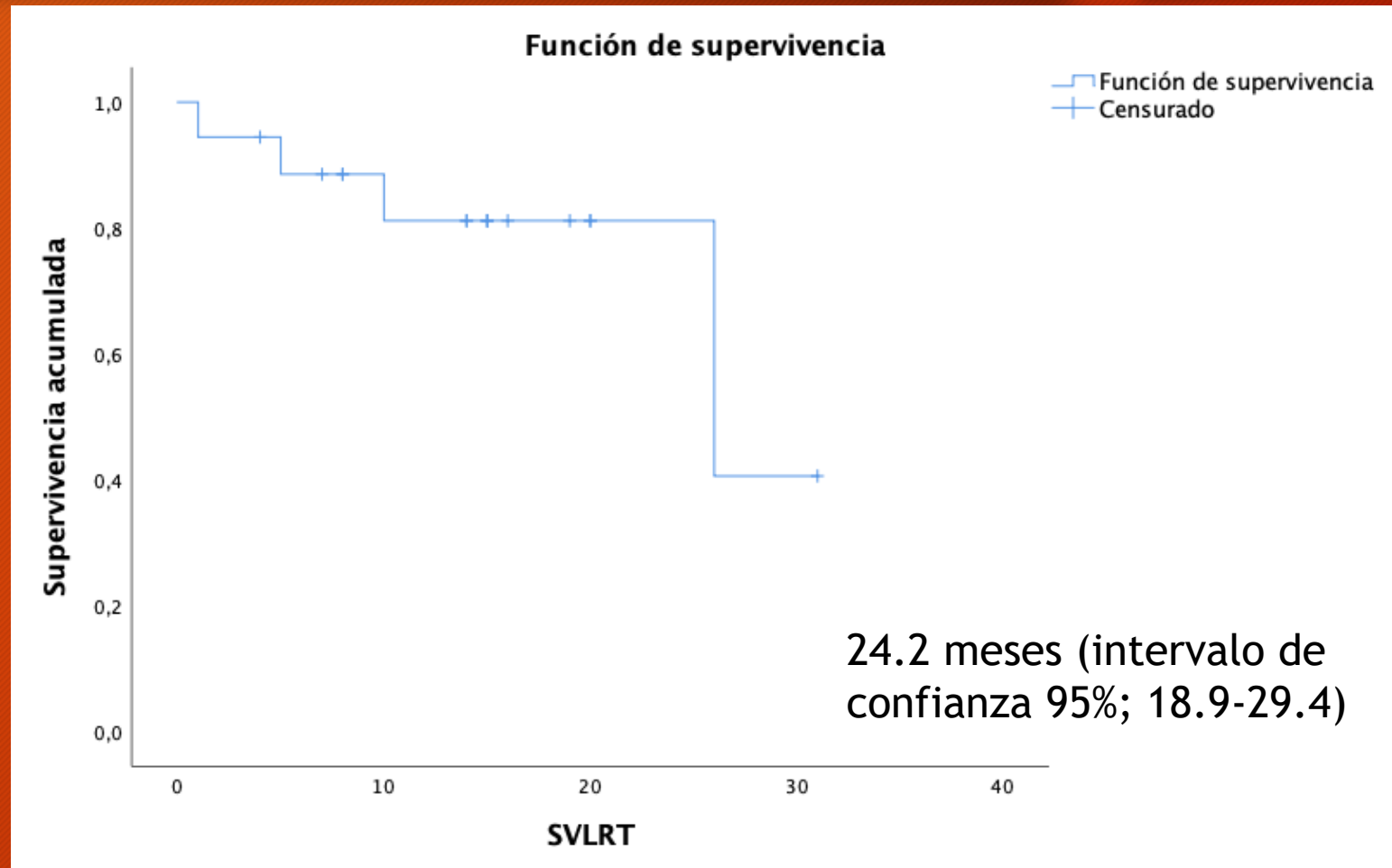
23.8 meses
(intervalo de
confianza del 95%:
17.1-30.4).

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION CEREBRAL

- Solo con osimertinib
 - Cinco de los pacientes (27.8%) progresaron a nivel SNC
 - 2 pacientes con lesiones nuevas (ambos con una respuesta completa inicial) y 2 pacientes presentaron progresión de las iniciales y nuevas lesiones (uno de ellos presento una respuesta parcial inicial con el osimertinib y el otro paciente nunca obtuvo una respuesta con el tratamiento [progresión inicial])
- Cuatro de estos pacientes fueron rescatados con radioterapia (dos con radiocirugías y dos con radioterapia holocraneal). Un paciente recibió tratamiento sintomático paliativo, dado su mal estado general

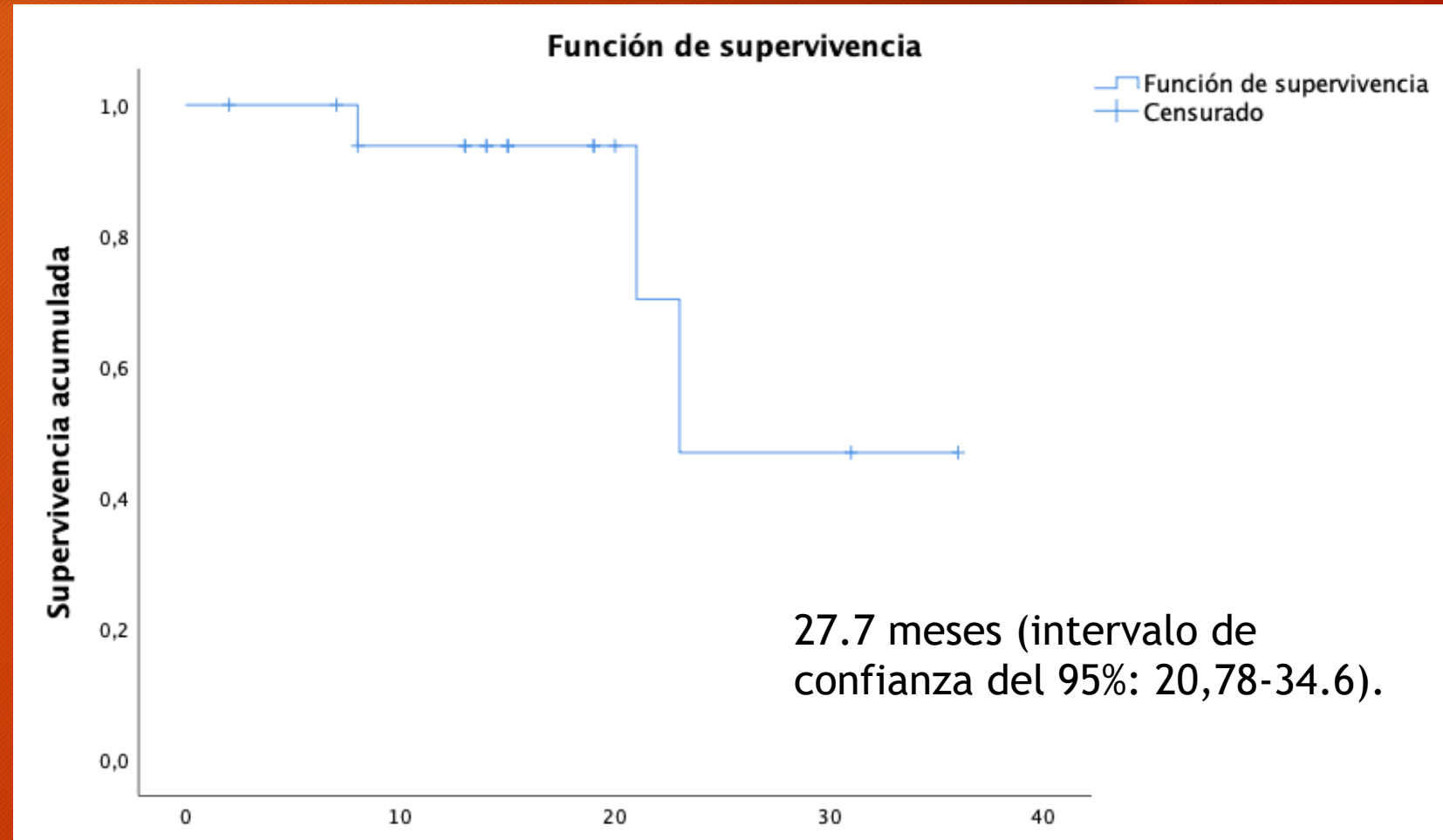
SUPERVIVENCIA LIBRE DE RT RESCATE

- 5 (27.8%) progresaron a nivel SNC
 - 2 → lesiones nuevas (ambos con una respuesta completa inicial)
 - 2 → progresión de las iniciales + nuevas
 - uno respuesta parcial inicial con el osimertinib
 - Uno nunca obtuvo una respuesta con el tratamiento → progresión inicial
- 4 → RT de rescate
 - 2RC + 2 RTHC
- 1 → sintomático paliativo, dado su mal estado general



SUPERVIVENCIA GLOBAL

- 3 fallecieron → 100% con progresión cerebral al osimertinib.
- 2 (11.2%) → causa de éxitus la progresión cerebral.
- Rescate con RT (4)
 - 2 fallecieron, los dos recibieron radioterapia temprana tras la progresión al osimertinib, alcanzando supervivencia de 23 y 21 meses post-rescate, respectivamente.



LIMITACIONES

- Estudio retrospectivo
- Unicentrico
- Número limitado de pacientes.
- Discordancia de receptores del tumor primario y las metástasis cerebrales.

CONCLUSION

Osimertinib puede ser una opción terapéutica efectiva para pacientes con CPNM EGFRm + metástasis cerebrales

Se necesitan estudios clínicos aleatorizados para confirmar estos hallazgos para retrasar RT cerebral evitando el riesgo de complicaciones neurocognitivas (en la RTHC).